

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 732**

51 Int. Cl.:

C07K 19/00 (2006.01)

C07K 14/605 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 47/50 (2007.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.05.2015** **PCT/US2015/033042**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015** **WO15184177**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2015** **E 15798956 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2024** **EP 3155017**

54 Título: **Productos farmacéuticos peptídicos mejorados para resistencia a la insulina**

30 Prioridad:

28.05.2014 US 201462004156 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2024

73 Titular/es:

MEDERIS DIABETES, LLC (100.0%)
7515 Guinevere Drive
Sugar Land, Texas 77479, US

72 Inventor/es:

NESTOR, JOHN, J.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 985 732 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

Productos farmacéuticos peptídicos mejorados para resistencia a la insulina

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La prevalencia cada vez mayor de la diabetes mellitus es una crisis sanitaria mundial de proporciones epidémicas que es un contribuyente importante a la morbilidad y mortalidad del paciente y una carga económica importante. La obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes mellitus de tipo 2, y aproximadamente el 90 % de los pacientes con diabetes de tipo 2 tienen sobrepeso o son obesos. La obesidad es un problema que aumenta rápidamente en todo el mundo y actualmente más del 65 % de los adultos de los EE. UU. tienen sobrepeso (Hedley, A.A., et al. (2004) JAMA 291: 2847-2850). Existe una necesidad de desarrollar tratamientos farmacéuticos seguros y eficaces para la obesidad y la diabetes mellitus.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los documentos de patente WO 2014081864 A1 y WO 2012158965 A2 describen productos peptídicos que comprenden un tensioactivo X unido covalentemente a un péptido, comprendiendo el péptido un aminoácido conector U (para la unión covalente al tensioactivo) y al menos otro aminoácido en donde dos de los aminoácidos del péptido se pueden ciclar.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

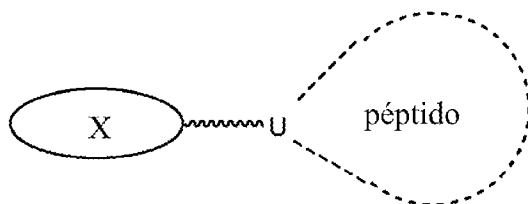
La invención se explica en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

En el presente documento se describen composiciones para su uso en el tratamiento o la prevención de trastornos asociados a la resistencia a la insulina que incluyen, y no se limitan a, obesidad, síndrome X, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, hipertensión, cardioprotección, aterosclerosis, infarto de miocardio, protección de células beta, o similares. En algunas realizaciones, los usos incluyen tratamiento profiláctico y/o terapéutico con péptidos y/o proteínas. Los productos farmacéuticos peptídicos y/o proteínicos sufren frecuentemente varias limitaciones en su uso en la medicina (Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2: 573-601) - corta duración de la acción, poca biodisponibilidad y falta de selectividad del subtipo de receptor. Además, los péptidos y/o proteínas son inestables en las formulaciones, estando frecuentemente sujetos a agregación.

En el presente documento se describen ciertos péptidos y/o proteínas modificados covalentemente (por ejemplo, GLP-1, glucagón, análogos relacionados o similares) que permiten una mayor duración de la acción y/o biodisponibilidad mejorada tras la administración de los péptidos y/o proteínas modificados. Dichos péptidos y/o proteínas modificados covalentemente son adecuados para la prevención y/o el tratamiento de afecciones asociadas a la obesidad, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la diabetes de tipo 2, la hipertensión, la aterosclerosis, o similares.

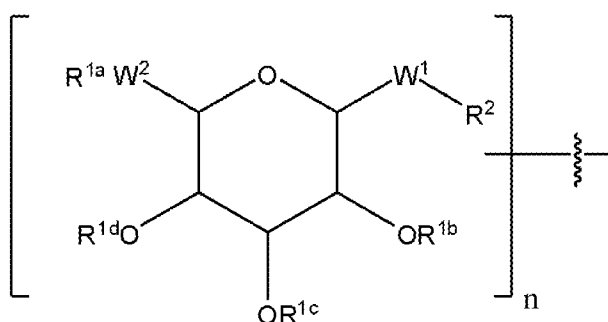
En algunas realizaciones, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento están unidos a tensioactivos de glucósido. En un aspecto, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente están unidos a un tensioactivo de glucósido en donde el péptido y/o la proteína están unidos al glucósido en el tensioactivo y el glucósido está unido entonces a un grupo hidrófobo. En algunas realizaciones, en el presente documento también se proporcionan reactivos y productos intermedios para la síntesis de péptidos y/o proteínas modificados (por ejemplo, GLP-1 modificado, glucagón, oxintomodulina, análogos de glucagón, oxintomodulina o GLP-1, o similares) mediante la incorporación de tensioactivos.

En algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan productos peptídicos que comprenden un tensioactivo X, unido covalentemente a un péptido, comprendiendo el péptido un aminoácido conector U y al menos otro aminoácido:



Fórmula I-A

en donde el tensioactivo X es un grupo de la fórmula I:



Fórmula I

en donde:

R^{1a} es independientemente, en cada aparición, un enlace, H, un grupo protector, un grupo alquilo C_1-C_{30} sustituido o sin sustituir, un sacárido, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir;

R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} son cada uno, independientemente en cada aparición, un enlace, H, un grupo protector, un grupo alquilo C_1-C_{30} sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir;

W^1 es independientemente, en cada aparición, $-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-(C=O)-$, $-(C=O)-O-$, $-(C=O)-NH-$, $-(C=S)-$, $-(C=S)-NH-$ o $-CH_2-S-$;

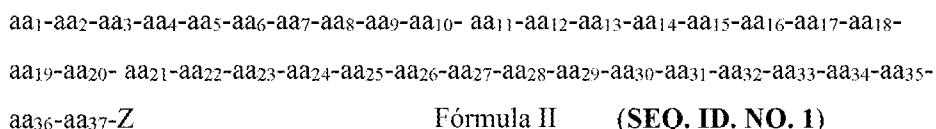
W^2 es $-O-$, $-CH_2-$ o $-S-$;

R^2 es independientemente, en cada aparición, un enlace a U, H, un grupo alquilo C_1-C_{30} sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir, $-NH-$, $-S-$, $-triazolo-$, $-NH(C=O)-CH_2-$, $-(CH_2)_m$ -maleimida-;

n es 1, 2 o 3; y

m es un número entero de 1-10;

el péptido se selecciona de la fórmula II:



Fórmula II (SEQ. ID. NO. 1)

en donde:

Z es OH, $N-R^4$ -His o $-NH-R^3$,

en donde

R^3 es H, alquilo C_1-C_{12} sustituido o sin sustituir, o una cadena de PEG de menos de 10 Da; y

R^4 es un grupo acilo C_2-C_{10} , por ejemplo Ac o Bz;

aa_1 es His, $N-R^4$ -His, pGlu-His o $N-R^3$ -His;

aa_2 es Ser, D-Ser, Ala, Gly, Pro, MePro, Aib, Ac4c o Ac5c;

aa_3 es Gln o Cit;

aa_4 es Gly o D-Ala;

aa_5 es Thr o Ser;

aa_6 es Phe, Trp, 2FPhe, MePhe, 2FMePhe o Nal2;

aa_7 es Thr o Ser;

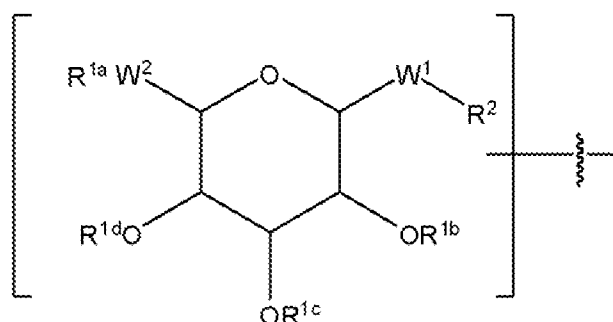
	aa ₈ es Ser o Asp;
5	aa ₉ es Asp o Glu;
	aa ₁₀ es Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, Bip2EtMeO, Glu, Lys o U;
	aa ₁₁ está ausente o es Ser, Asn, Bip o U;
10	aa ₁₂ está ausente o es Lys, Glu, Ser, Arg o U;
	aa ₁₃ está ausente o es Tyr, Gln, Cit o U;
15	aa ₁₄ está ausente o es Leu, Met, Nle, Glu, Lys o U;
	aa ₁₅ está ausente o es Asp, Glu o U;
	aa ₁₆ está ausente o es Ser, Gly, Glu, Ala, Aib, Ac5c, Lys, Arg o U;
20	aa ₁₇ está ausente o es Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, Lys o U;
	aa ₁₈ está ausente o es Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
25	aa ₁₉ está ausente o es Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
	aa ₂₀ está ausente o es Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
	aa ₂₁ está ausente o es Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
30	aa ₂₂ está ausente o es Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c o U
	aa ₂₃ está ausente o es Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
35	aa ₂₄ está ausente o es Ala, Gln, Glu, Cit o U;
	aa ₂₅ está ausente o es Trp, Nal2 o U;
	aa ₂₆ está ausente o es Leu o U;
40	aa ₂₇ está ausente o es Met, Val, Leu, Nle, Lys o U;
	aa ₂₈ está ausente o es Asn, Lys, Glu, Gln, Cit o U;
45	aa ₂₉ está ausente o es Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
	aa ₃₀ está ausente o es Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, Arg o U;
	aa ₃₁ está ausente o es Arg, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
50	aa ₃₂ está ausente o es Asn, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
	aa ₃₃ está ausente o es Arg, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
55	aa ₃₄ está ausente o es Asn, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
	aa ₃₅ está ausente o es Asn, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
	aa ₃₆ está ausente o es Ile, Aib, Ac4c, Ac5C o U;
60	aa ₃₆ está ausente o es Ala, Aib, Ac4c, Ac5C o U;
	aa ₃₇ está ausente o es U;
65	U es un aminoácido natural o no natural que comprende un grupo funcional usado para la unión covalente al tensioactivo X;

en donde cualesquiera dos de aa₁-aa₃₇ se ciclan opcionalmente mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama; y

a condición de que uno, o al menos uno de aa₁₀ - aa₃₇, sea el aminoácido conector U unido covalentemente a X.

En algunas realizaciones, n es 1. En algunas realizaciones, n es 2, y un primer glucósido está unido a un segundo glucósido mediante un enlace entre W² del primer glucósido y uno cualquiera de OR^{1b}, OR^{1c} u OR^{1d} del segundo glucósido. En algunas realizaciones, n es 3, y un primer glucósido está unido a un segundo glucósido mediante un enlace entre W² del primer glucósido y uno cualquiera de OR^{1b}, OR^{1c} u OR^{1d} del segundo glucósido, y el segundo glucósido está unido a un tercer glucósido mediante un enlace entre W² del segundo glucósido y uno cualquiera de OR^{1b}, OR^{1c} u OR^{1d} del tercer glucósido.

En una realización, los compuestos de la fórmula I-A son compuestos en donde X tiene la estructura:



Fórmula I

en donde:

R^{1a} es H, un grupo protector, un sacárido, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, o un resto que contiene un núcleo de esteroide;

R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son cada uno, independientemente en cada aparición, H, un grupo protector, o un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir;

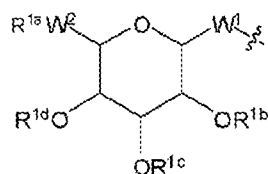
W¹ es independientemente, en cada aparición, -CH₂-, -CH₂-O-, -(C=O), -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH- o -CH₂-S-;

W² es -O-, -S-;

R² es un enlace, -NH-, -S-, -NH(C=O)-CH₂- o -(CH₂)_m-maleimida-; y

m es 1-10.

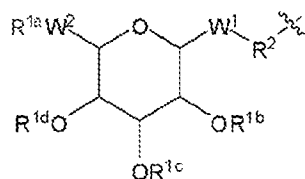
En otra realización, los compuestos de la fórmula I-A son compuestos en donde X tiene la estructura:



Por consiguiente, en la realización descrita anteriormente, R² es un enlace.

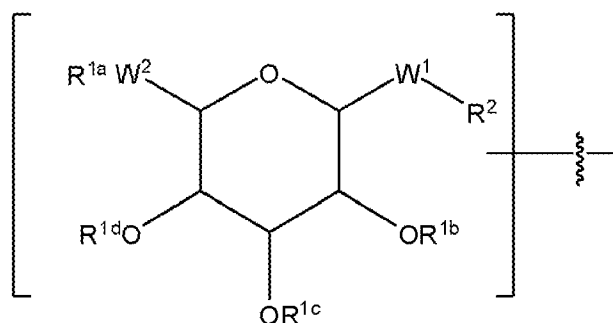
Por ejemplo, en una realización a modo de ejemplo de la estructura de X descrita anteriormente, W¹ es -C(=O)NH-, R² es un enlace entre W¹ y un residuo de aminoácido U dentro del péptido (por ejemplo, un grupo amino en la cadena lateral de un resto de lisina presente en el péptido).

En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I-A son compuestos en donde X tiene la estructura:



Por ejemplo, en una realización a modo de ejemplo de la estructura de X descrita anteriormente, W¹ es -CH₂- y R² es un grupo funcional maleimida unido a alquilo en X y R² está unido a un resto adecuado de un residuo de aminoácido U dentro del péptido (por ejemplo, un grupo tiol en un resto de cisteína del péptido forma un tioéter con la maleimida en X).

En otra realización más, los compuestos de la fórmula I-A son compuestos en donde X tiene la estructura:



Fórmula I

en donde:

R^{1a} es H, un grupo protector, un sacárido, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, o un resto que contiene un núcleo de esteroide;

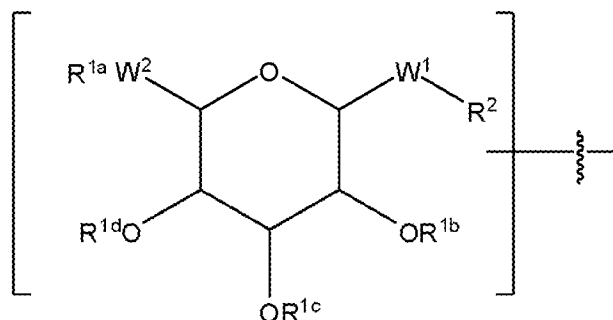
R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son cada uno, independientemente en cada aparición, H, un grupo protector, o un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir;

W¹ es -(C=O)-NH-;

W² es -O-;

R² es un enlace

En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I-A son compuestos en donde X tiene la estructura:



Fórmula I

en donde:

R^{1a} es un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir;

R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son H;

W¹ es -(C=O)-NH-;

W² es -O-; y

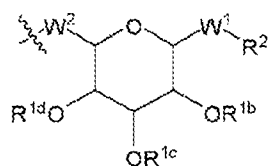
R² es un enlace

En algunas realizaciones descritas anteriormente y en el presente documento, R^{1a} es un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones descritas anteriormente y en el presente documento, R^{1a} es un grupo alquilo C₆-C₂₀ sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones descritas anteriormente y en el presente documento, R^{1a} es un sacárido. En algunas realizaciones, el sacárido es una galactosa. En ciertas realizaciones, el sacárido es una galactosa unida en alfa. En otras realizaciones, el sacárido es galactopiranososa unida en alfa, galactopiranososa unida en beta, galactofuranosa unida en alfa o galactofuranosa unida en beta.

También se contemplan en el presente documento realizaciones alternativas en donde X en la fórmula I-A tiene la estructura:



Por ejemplo, en una realización a modo de ejemplo de la estructura de X descrita anteriormente, W¹ es -S-, R² es un grupo alquilo C₁-C₃₀, W² es S, R^{1a} es un enlace entre W² y un resto adecuado de un residuo de aminoácido U dentro del péptido (por ejemplo, un grupo tiol en un resto de cisteína del péptido forma un tioéter con X).

En otra realización a modo de ejemplo de la estructura de X descrita anteriormente, W¹ es -O-, R² es un grupo alquilo C₁-C₃₀, W² es O, R^{1a} es un enlace entre W² y un resto adecuado de un residuo de aminoácido U dentro del péptido (por ejemplo, un grupo hidroxilo en un residuo serina o treonina del péptido forma un éter con X).

En otra realización a modo de ejemplo de la estructura de X descrita anteriormente, W² es -O-, R² es un grupo alquilo C₁-C₃₀, W¹ es CO, R² es una estructura de aminoácido espaciador, tal como Glu_m o Lys_m que se une a un resto adecuado de un residuo de aminoácido U dentro del péptido (por ejemplo, un espaciador de Glu unido mediante su CO gamma a la función epsilon-amino de una Lys en el péptido o una Lys unida a través de su CO alfa a la función epsilon-amino de una Lys en el péptido).

En algunas realizaciones, U se usa para la unión covalente a X y es un aminoácido natural o no natural dibásico, un aminoácido natural o no natural que comprende un tiol, un aminoácido no natural que comprende un grupo -N₃, un aminoácido no natural que comprende un grupo acetilénico, o un aminoácido no natural que comprende un -NH-C(=O)-CH₂-Br o una -(CH₂)_m-maleimida, en donde m es 1-10.

En algunas realizaciones del producto peptídico, el tensioactivo es un tensioactivo de la clase de los 1-alkilglucósidos. En algunas realizaciones del producto peptídico, el tensioactivo se une al péptido mediante un enlace amida.

En algunas realizaciones del producto peptídico, el tensioactivo X comprende ácido 1-eicosil-beta-D-glucurónico, ácido 1-octadecil-beta-D-glucurónico, ácido 1-hexadecil-beta-D-glucurónico, ácido 1-tetradecil-beta-D-glucurónico, ácido 1-dodecil-beta-D-glucurónico, ácido 1-decil-beta-D-glucurónico, ácido 1-octil-beta-D-glucurónico, ácido 1-eicosil-beta-D-digluconurónico, ácido 1-octadecil-beta-D-digluconurónico, ácido 1-hexadecil-beta-D-digluconurónico, ácido 1-tetradecil-beta-D-digluconurónico, ácido 1-dodecil-beta-D-digluconurónico, ácido 1-decil-beta-D-digluconurónico, ácido 1-octil-beta-D-digluconurónico, o 1-eicosil-beta-D-glucosa funcionalizada, 1-octadecil-beta-D-glucosa, 1-hexadecil-beta-D-glucosa, 1-tetradecil-beta-D-glucosa, 1-dodecil-beta-D-glucosa, 1-decil-beta-D-glucosa, 1-octil-beta-D-glucosa, 1-eicosil-beta-D-maltósido, 1-octadecil-beta-D-maltósido, 1-hexadecil-beta-D-maltósido, 1-tetradecil-beta-D-maltósido, 1-dodecil-beta-D-maltósido, 1-decil-beta-D-maltósido, 1-octil-beta-D-maltósido, 1-eicosil-beta-D-melibiosido, 1-octadecil-beta-D-melibiosido, 1-hexadecil-beta-D-melibiosido, 1-tetradecil-beta-D-melibiosido, 1-dodecil-beta-D-melibiosido, 1-decil-beta-D-melibiosido, 1-octil-beta-D-melibiosido y similares, así como los ácidos 6' o 6'', 6-carboxílicos correspondientes y el producto peptídico se prepara por formación de un enlace entre los grupos mencionados anteriormente y un grupo en el péptido (por ejemplo, un grupo -COOH en los grupos mencionados anteriormente y un grupo amino del péptido). En algunas realizaciones, el tensioactivo X es 1-tetradecil-beta-D-maltósido, 1-dodecil-beta-D-maltósido, 1-decil-beta-D-maltósido, 1-octil-beta-D-maltósido, 1-eicosil-beta-D-melibiosido, 1-octadecil-beta-D-melibiosido, 1-hexadecil-beta-D-melibiosido, 1-tetradecil-beta-D-melibiosido, 1-dodecil-beta-D-melibiosido, 1-decil-beta-D-melibiosido o 1-octil-beta-D-melibiosido, así como los ácidos 6' o 6'', 6-carboxílicos correspondientes. En algunas realizaciones, el tensioactivo X es 1-tetradecil-beta-D-maltósido, 1-eicosil-beta-D-melibiosido, 1-octadecil-beta-D-melibiosido, 1-hexadecil-beta-D-melibiosido, 1-tetradecil-beta-D-melibiosido, 1-dodecil-beta-D-melibiosido, 1-decil-beta-D-melibiosido o 1-octil-beta-D-melibiosido.

En algunas realizaciones del producto peptídico, U es un aminoácido terminal del péptido. En algunas realizaciones del producto peptídico, U es un aminoácido no terminal del péptido. En algunas realizaciones del producto peptídico, U es un D- o L-aminoácido natural. En algunas realizaciones del producto peptídico, U es un aminoácido no natural. En algunas realizaciones del producto peptídico, U se selecciona de Lys, Cys, Orn, o un aminoácido no natural que comprende un grupo funcional usado para la unión covalente al tensioactivo X.

En algunas realizaciones del producto peptídico, el grupo funcional usado para la unión covalente del péptido al tensioactivo X es -NH₂, -SH, -OH, -N₃, haloacetilo, una -(CH₂)_mmaleimida (en donde m es 1-10) o un grupo acetilénico.

En algunas realizaciones, los grupos funcionales de cadena lateral de dos residuos de aminoácidos diferentes se unen para formar una lactama cíclica. Este enlace se indica con un asterisco en los dos residuos así unidos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una cadena lateral de Lys* forma una lactama cíclica con la cadena lateral de Glu*. En algunas realizaciones, dichas estructuras de lactama están invertidas y se forman a partir de una Glu* y una Lys*. Se sabe que en algunos casos dichos enlaces de lactama estabilizan las estructuras helicoidales alfa en péptidos (Condon, S.M., et al. (2002) Bioorg Med Chem 10: 731-736; Murage, E.N., et al (2008) Bioorg Med Chem 16: 10106-12; Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem 53: 6412-20). En algunas realizaciones, los restos de cisteína pueden estar unidos mediante la formación de disulfuro para realizar una forma similar de restricción conformacional y ayudar en la formación de estructuras helicoidales (Li, Y., et al. (2011) Peptides 32: 1400-1407). En algunas realizaciones, los grupos funcionales de cadena lateral de dos residuos de aminoácidos diferentes se unen para formar un heterociclo generado mediante una "reacción de click" entre los grupos funcionales azida y alquino de la cadena lateral para lograr una forma similar de restricción conformacional y conformaciones helicoidales estabilizadas (Le Chevalier Isaad A., et al. (2009) J Peptide Sci 15: 451-4). En algunas realizaciones, los grupos funcionales de la cadena lateral de dos residuos de aminoácidos diferentes se unen para formar un doble enlace C-C mediante el uso de una reacción de metátesis de olefinas y pueden modificarse adicionalmente mediante reducción dando un enlace sencillo C-C (Verdina, G.L. y Hilinski, G. J. (2011) Meth Enzymol 503: 3-33).

En algunas realizaciones, el producto peptídico que comprende un alquilglucósido unido covalentemente es un glucagón modificado covalentemente o análogo del mismo. En algunas de dichas realizaciones, el producto peptídico contiene un ácido 1-O-alkil-β-D-glucurónico unido covalentemente y el péptido es un análogo de glucagón.

En algunas realizaciones, un producto peptídico que comprende un alquilglucósido unido covalentemente es un GLP-1 modificado covalentemente, o análogo del mismo. En algunas de dichas realizaciones, el producto peptídico comprende un ácido 1-O-alkil-β-D-glucurónico unido covalentemente y el péptido es un análogo de GLP-1.

En algunas realizaciones, el producto peptídico de la fórmula I-A tiene la estructura de la fórmula III-A

aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-

aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉ -Z Fórmula III-A (SEQ. ID. NO. 2)

en donde:

Z es OH o -NH-R³, en donde R³ es H, o alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, o una cadena de PEG de menos de 10 Da;

aa₁ es His, N-Ac-His, pGlu-His o N-R³-His;

aa₂ es Ser, Ala, Gly, MePro, Aib, Ac4c o Ac5c;

aa₃ es Gln o Cit;

aa₄ es Gly o D-Ala;

aa₅ es Thr o Ser;

aa₆ es Phe, Trp, 2FPhe, MePhe, 2FMePhe o Nal₂;

aa₇ es Thr o Ser;

aa₈ es Ser o Asp;

aa₉ es Asp o Glu;

aa₁₀ es Tyr, Leu, Met, Nal₂, Bip, Bip2EtMeO, Glu, Lys o U(X);

aa₁₁ está ausente o es Ser, Asn, Bip o U(X);

aa₁₂ está ausente o es Lys, Glu, Ser, Arg o U(X);

5

aa₁₃ está ausente o es Tyr, Gln, Cit o U(X);

aa₁₄ está ausente o es Leu, Met, Nle, Glu, Lys o U(X);

aa₁₅ está ausente o es Asp, Glu o U(X);

10

aa₁₆ está ausente o es Ser, Gly, Glu, Ala, Aib, Ac5c, Lys, Arg o U(X);

aa₁₇ está ausente o es Arg, hArg, Gln, Glu, Lys, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

15

aa₁₈ está ausente o es Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₁₉ está ausente o es Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₂₀ está ausente o es Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

20

aa₂₁ está ausente o es Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₂₂ está ausente o es Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

25

aa₂₃ está ausente o es Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₂₄ está ausente o es Ala, Gln, Glu, Cit o U(X);

aa₂₅ está ausente o es Trp, Nal2 o U(X);

30

aa₂₆ está ausente o es Leu o U(X);

aa₂₇ está ausente o es Met, Val, Leu, Nle, Lys o U(X);

35

aa₂₈ está ausente o es Asn, Lys, Glu, Gln o U(X);

aa₂₉ está ausente o es Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

en donde cualesquiera dos de aa₁-aa₂₉ se ciclan opcionalmente mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama; y

40

a condición de que uno, o al menos uno de aa₁₀, aa₁₁, aa₁₂, aa₁₆, aa₁₇, aa₁₈, aa₁₉, aa₂₀, aa₂₁, aa₂₂, aa₂₃, aa₂₄, aa₂₅, aa₂₆, aa₂₇, aa₂₈ o aa₂₉ sea el aminoácido natural o no natural U unido covalentemente a X.

En algunas realizaciones, el producto peptídico de la fórmula I-A tiene la estructura de la fórmula III-A

45

aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-

aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-Z

Fórmula III-A (SEQ. ID. NO. 2)

en donde:

50

Z es OH o -NH-R³, en donde R³ es H, o alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, o una cadena de PEG de menos de 10 Da;

aa₁ es His;

55

aa₂ es Aib;

aa₃ es Gin;

aa₄ es Gly;

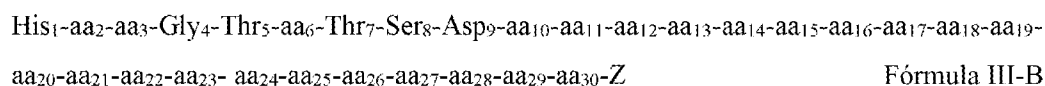
60

aa₅ es Thr;

aa₆ es Phe;

- 5 aa₇ es Thr;
aa₈ es Ser;
aa₉ es Asp;
aa₁₀ es Tyr, Glu, Lys o U(X);
10 aa₁₁ es Ser;
aa₁₂ es Lys, Glu;
aa₁₃ es Tyr;
15 aa₁₄ es Leu, Glu, Lys;
aa₁₅ es Asp;
aa₁₆ es Glu, Lys;
20 aa₁₇ es Gln, Glu o U(X);
aa₁₈ es Ala;
25 aa₁₉ es Ala;
aa₂₀ es Glu, Lys o U(X);
30 aa₂₁ es Glu;
aa₂₂ Phe;
aa₂₃ es Ile;
35 aa₂₄ es Gln, Glu o U(X);
aa₂₅ es Trp;
aa₂₆ es Leu;
40 aa₂₇ es Leu;
aa₂₈ es Glu o Gin;
45 aa₂₉ es Thr;
en donde aa₁₆ y aa₂₀, o aa₁₀ y aa₁₄, o aa₁₂ y aa₁₆ se ciclan opcionalmente mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama; y
50 a condición de que uno, o al menos uno, de aa₁₀, aa₁₇, aa₂₀ o aa₂₄ sea el aminoácido natural o no natural U unido covalentemente a X.

En algunas realizaciones, el producto peptídico de la fórmula I-A tiene la estructura de la fórmula III-B:



Fórmula III-B

(SEQ. ID. NO. 3)

en donde:

Z es OH o -NH-R³,

en donde R³ es H, sustituido o sin sustituir C₁-C₁₂ alquilo, o una cadena de PEG de menos de 10 Da;

aa₂ es Gly, MePro o Aib;

aa₃ es Gln o Cit;

5 aa₆ es Phe, 2FPhe, MePhe, 2FMePhe o Nal2;

aa₁₀ es Tyr, Nal2, Bip, Bip2EtMeO, Glu, Lys o U(X);

10 aa₁₁ está ausente o es Ser, Asn, Bip o U(X);

aa₁₂ está ausente o es Lys, Glu, Ser o U(X);

aa₁₃ está ausente o es Tyr, Gln, Cit o U(X);

15 aa₁₄ está ausente o es Leu, Nle, Glu, Lys o U(X);

aa₁₅ está ausente o es Asp, Glu o U(X);

20 aa₁₆ está ausente o es Ser, Gly, Glu, Ala, Aib, Lys, Arg o U(X);

aa₁₇ está ausente o es Arg, hArg, Gln, Glu, Lys, Cit, Aib o U(X);

aa₁₈ está ausente o es Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

25 aa₁₉ está ausente o es Ala, Aib o U(X);

aa₂₀ está ausente o es Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib o U(X);

30 aa₂₁ está ausente o es Asp, Glu, Leu, Aib o U(X);

aa₂₂ está ausente o es Phe o U(X)

aa₂₃ está ausente o es Val, Ile, Aib o U(X);

35 aa₂₄ está ausente o es Ala, Glu, Gln o U(X);

aa₂₅ está ausente o es Trp o U(X);

40 aa₂₆ está ausente o es Leu o U(X);

aa₂₇ está ausente o es Met, Val, Leu, Nle, Lys o U(X);

aa₂₈ está ausente o es Asn, Glu, Gln, Cit o U(X);

45 aa₂₉ está ausente o es Thr, Aib o U(X);

aa₃₀ está ausente o es Arg o U(X);

50 en donde cualesquiera dos de aa₁-aa₂₃ se ciclan opcionalmente mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama; y

a condición de que uno, o al menos uno de aa₁₀, aa₁₁, aa₁₂, aa₁₆, aa₁₇, aa₁₈, aa₁₉, aa₂₀, aa₂₁, aa₂₂, aa₂₃, aa₂₄ o aa₂₈ sea el aminoácido natural o no natural U unido covalentemente a X.

55 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, U es cualquier aminoácido conector descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, aa₁₂ es lisina. En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, aa₁₄ es leucina.

60 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, aa₁₈ es un resto de lisina unido a X.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, aa₁₇ es un residuo de homoarginina (hArg).

65 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, aa₁₇ es un resto de glicina.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, aa₂ es un residuo de Aib o Ac4c. En algunas realizaciones, aa₂ es un residuo de Aib.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el péptido comprende uno o más residuos de Aib.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el péptido comprende uno o más residuos de Aib en el extremo C.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el péptido comprende aminoácidos espaciadores entre el sacárido del tensioactivo y el aminoácido conector en el péptido.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂;

(SEQ. ID. NO. 774) en donde

aa₂ es Gly o Aib;

aa₁₆ es Glu, Ser, Ala, Lys o Aib;

aa₁₇ es Gln, Glu, Lys o U(X);

aa₂₀ es Lys, Glu o Arg;

aa₂₃ es Ile o Val;

aa₂₄ es Ala, Gln o U(X);

aa₂₇ es Met, Val o Leu;

aa₂₈ es Asn, Gln o U(X).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-
NH₂; (SEQ. ID. NO. 775) en donde

aa₂ es Gly o Aib;

aa₁₆ es Glu, Ala, Aib;

aa₁₇ es Lys o U(X);

aa₂₇ es Leu o Val.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
aa₁₆-aa₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂;

(SEQ. ID. NO. 776) en donde

aa₂ es Gly o Aib;

aa₁₆ es Glu, Ser, Ala o Aib;

aa₁₇ es Arg, hArg o Gln,

aa₂₀ es Lys o U(X);

aa₂₃ es Ile o Val;

aa₂₄ es Ala, Gln o U(X);

5 aa₂₇ es Leu o Val; y

aa₂₈ es Asn, Gln o U(X).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

10 His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅- aa₁₆-
aa₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 777**) en donde

aa₂ es Gly o Aib;

15 aa₁₆ es Glu, Ser, Ala, Aib;

aa₁₇ es Arg, hArg o Gln,

aa₂₀ es Lys o U(X);

20 aa₂₃ es Ile o Val;

aa₂₄ es Gln, Ala o U(X);

25 aa₂₇ es Leu o Val;

aa₂₈ es Asn, Gln o U(X).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

30 His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃- Leu₁₄-Asp₁₅-
aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-
Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 778**) en donde

aa₂ es Aib o Gly;

35 aa₁₆ y aa₂₀ son cada uno individualmente Lys o Glu y se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama;

aa₁₇ es Arg, hArg o Gln;

40 aa₂₇ es Met, Val, Leu o Nle;

aa₂₈ es Asn o Gln; y

alquilo es una cadena de alquilo C₈-C₂₀ lineal.

45 En algunas realizaciones, Lys(N-omega-X)₂₄ es Lys(N-omega-1'-alquil-beta-D-glucuronilo).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅- aa₁₆-
aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂;
50 (**SEQ. ID. NO. 779**) en donde

aa₂ es Aib o Gly;

aa₁₆ es Glu, Ala o Aib;

55

aa₁₇ es Lys o Lys(N-omega-X);

y alquilo es una cadena de alquilo C₈-C₂₀ lineal.

5 En algunas realizaciones, aa₁₇ es Lys(N-omega-1'-alquil-beta-D-glucuronilo).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-
aa₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-aa₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-aa₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID.**
NO. 780) en donde

10 aa₂ es Gly o Aib;

aa₁₆ es Glu, Ala, Aib;

15 aa₁₇ es Arg, hArg;

aa₂₀ es Lys o Lys(N-omega-X);

aa₂₃ es Ile o Val;

20 aa₂₄ es Gln o Ala;

aa₂₇ es Leu o Val;

25 aa₂₈ es Asn o Gln;

y alquilo es una cadena de alquilo C₈-C₂₀ lineal.

En algunas realizaciones, aa₂₀ es Lys(N-omega-1'-alquil-beta-D-glucuronilo).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-aa₁₁-Z; (**SEQ. ID. NO. 781**) en donde

35 aa₂ es Gly, Aib o MePro;

aa₆ es Phe, 2FPhe, MePhe o 2FMePhe;

aa₁₀ es Tyr, Nal2, Bip, Bip2Et o Bip2EtMeO;

40 aa₁₁ es Lys o Lys(N-omega-X);

y alquilo es una cadena de alquilo C₈-C₂₀ lineal.

45 En algunas realizaciones, aa₁₁ es Lys(N-omega-1'-alquil-beta-D-glucuronilo).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-U(X)₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
aa₁₆-aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z;
(**SEQ. ID. NO. 1025**)

50 en donde:

Z es OH o -NH-R³,

55 en donde R³ es H, o comprende una cadena de PEG de menos de 10 Da;

aa₁₆ y aa₂₀ son cada uno individualmente Lys o Glu y se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama;

aa₁₇ es Glu o Gin;

aa₂₄ es Ala, Glu o Gin;

aa₂₈ es Asn o Gln.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu₁₆-U(X)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-
Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 795)

en donde

aa₂ es Gly o Aib;

aa₂₈ es Asn o Gln.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
aa₁₆-U(X)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z;
(SEQ. ID. NO. 1026)

en donde:

Z es OH o -NH-R³,

en donde R³ es H, o comprende una cadena de PEG de menos de 10 Da;

aa₁₆ y aa₂₀ son cada uno individualmente Lys o Glu y se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama;

aa₂₄ es Ala, Glu o Gin;

aa₂₈ es Asn o Gln.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-aa₁₄-Asp₁₅-Ser₁₆-
aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-U(X)₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z;
(SEQ. ID. NO. 1027)

en donde:

Z es OH o -NH-R³,

en donde R³ es H, o comprende una cadena de PEG de menos de 10 Da;

aa₁₀ y aa₁₄ son cada uno individualmente Lys o Glu y se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama;

aa₁₇ es Glu o Gin;

aa₂₄ es Ala, Glu o Gin;

aa₂₈ es Asn o Gln.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-aa₁₂-Tyr₁₃-Gln₁₄-Asp₁₅-aa₁₆-
 aa₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-U(X)₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-aa₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z,
 (SEQ. ID. NO. 1028)

en donde:

5 Z es OH o -NH-R³,

en donde R³ es H, o comprende una cadena de PEG de menos de 10 Da;

10 aa₁₂ y aa₁₆ son cada uno individualmente Lys o Glu y se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama;

aa₁₇ es Glu o Gln;

15 aa₂₄ es Ala, Glu o Gln;

aa₂₈ es Asn o Gln.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
 aa₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-U(X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-Thr₂₉-Z;
 20 (SEQ. ID. NO. 1029)

en donde

25 Z es OH o -NH-R³,

en donde R³ es H, o una cadena de PEG de menos de 10 Da;

30 aa₁₆ y aa₂₀ son cada uno individualmente Lys o Glu y se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama;

y aa₂₈ es Asn o Gln;

35 X comprende un resto de glucuronilo preparado a partir de 1-alkil-beta-D-glucósidos, 1-alkil-beta-D-maltósidos, 1-alkil-beta-D-melibiósid, o los alfa-glucósidos correspondientes, y similares, y donde alquilo es una cadena de alquilo C₈-C₂₀ lineal.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
 Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-
 Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-Z; (SEQ. ID. NO. 797)

40 en donde

Z es OH o -NH-R³,

45 aa₁₆ y aa₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama;

y X comprende un resto de glucuronilo preparado a partir de 1-alkil-beta-D-glucósidos, 1-alkil-beta-D-maltósidos, 1-alkil-beta-D-melibiósid, o los alfa-glucósidos correspondientes, y similares, y donde alquilo es una cadena de alquilo C₈-C₂₀ lineal.

50 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
 Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-dodecil-beta-D-
 glucuronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 601**)

en donde

- 5 Glu*₁₆ y Lys*₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
 Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-tetradecil-beta-
 D-glucuronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 602**)

10

en donde

Glu*₁₆ y Lys*₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama.

- 15 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
 Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-hexadecil-beta-
 D-glucuronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 603**)

en donde

20

Glu*₁₆ y Lys*₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
 Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-octadecil-beta-
 D-glucuronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 604**).

25

en donde

Glu*₁₆ y Lys*₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama.

30

En algunas realizaciones, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
 Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-octil-beta-D-melibiouonil))₂₄-
 Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 630**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
 Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-dodecil-beta-D-melibiouonil))₂₄-
 Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 631**)

35

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
 Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-tetradecil-beta-D-
 melibiouonil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 632**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-hexadecil-beta-D-
melibiouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 633**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-octadecil-beta-D-melibiouronil))₂₄-
Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 634**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-hexadecil-alfa-D-
melibiouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 805**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Lys(N-omega(1-tetradecil-alfa-D-melibiouronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-
Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 819**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Lys(N-omega(1-hexadecil-alfa-D-melibiouronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-
Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 820**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu*₁₆-Lys(N-omega(1-octadecil-alfa-D-melibiouronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-
Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 821**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Lys(N-omega(1-dodecil-alfa-D-melibiouronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-
Lys(N-omega(1-dodecil-beta-D-melibiouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1099**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Lys(N-omega(1-tetradecil-alfa-D-melibiouronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-
Lys(N-omega(1-tetradecil-beta-D-melibiouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1100**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Lys(N-omega(1-hexadecil-alfa-D-melibiouronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-
Lys(N-omega(1-hexadecil-beta-D-melibiouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1101**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Lys(N-omega(1-(13-carboxil-trideciloxy)beta-D-glucuronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-
Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1102**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-
Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloxy)beta-D-glucuronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-
Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1103**)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅- Glu*₁₆-
Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloxy)beta-D-glucuronil))₁₇ Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-
Phe₂₂ -Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1104)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅- Glu*₁₆-
Gln₁₇ Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-(13-carboxil-trideciloxy)beta-D-
glucuronil))₂₄- Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1105)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃- Leu₁₄-Asp₁₅- Glu*₁₆-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloxy)beta-
D-glucuronil))₂₄- Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1106) o

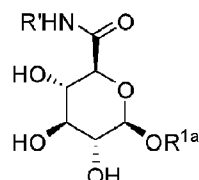
His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃- Leu₁₄-Asp₁₅- Glu*₁₆-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂ -Ile₂₃- Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloxy)beta-
D-glucuronil))₂₄- Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 1107).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, aa₁₆ y aa₂₀ se ciclan para formar un enlace lactama.

En algunas realizaciones, para cualquier compuesto de la fórmula I-A, III-A o III-B, X comprende una cadena de alquilo dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo.

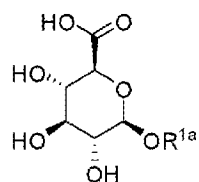
En algunas realizaciones, el producto peptídico es un producto peptídico biológicamente activo que se une al GLP1R y/o al GLCR.

En una realización específica, los productos peptídicos de la fórmula I-A, III-A o III-B, descritos anteriormente y en el presente documento, tienen la siguiente estructura:



en donde R^{1a} es una cadena de alquilo C₁-C₂₀ como se describe en la Tabla 1 de la Figura 1, R' es un péptido como se describe en la Tabla 1 de la Figura 1, Tabla 2 de la Figura 2 y Tabla 3 de la Figura 3, W² de la fórmula I-A es -O- y W¹ de la fórmula I-A es -(C=O)NH- y es parte de un enlace amida al péptido R'. En algunas de dichas realizaciones, R^{1a} es una cadena de alquilo C₆-C₂₀. En algunas de dichas realizaciones, R^{1a} es una cadena de alquilo C₈-C₂₀. En algunas de dichas realizaciones, R^{1a} es una cadena de alquilo C₁₂-C₂₀. En algunas de dichas realizaciones, R^{1a} es una cadena de alquilo C₁₂-C₁₆.

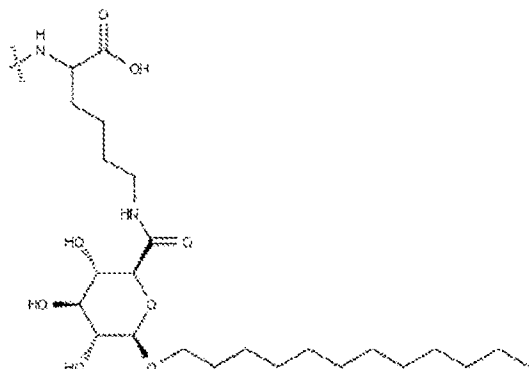
En las realizaciones descritas anteriormente, un resto amino de un aminoácido y/o un péptido R' (por ejemplo, un grupo amino de un residuo de aminoácido tal como una lisina, o un resto de lisina dentro del péptido R') se usan para formar un enlace covalente con un compuesto de la estructura:



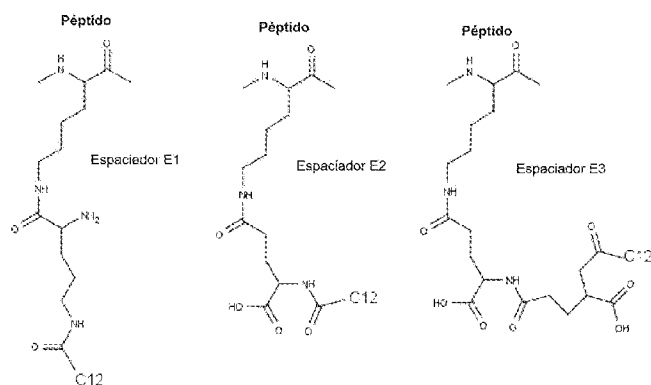
(Fórmula A),

en donde R^{1a} es una cadena de alquilo C₁-C₂₀ como se ha descrito anteriormente y en la Tabla 1 de la Figura 1, Tabla 2 de la Figura 2 y Tabla 3 de la Figura 3.

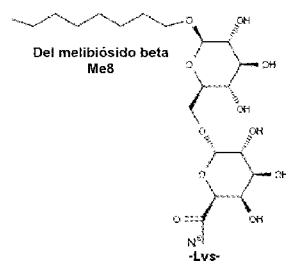
En tales casos, el residuo de aminoácido que tiene un resto amino (por ejemplo, una lisina dentro del péptido R') que se usa para formar un enlace covalente al compuesto A descrito anteriormente, es un aminoácido conector U que está unido a un tensioactivo X que tiene la estructura de la fórmula A. Por consiguiente, como un ejemplo, Lys(C12) de la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 o la Tabla 3 de la Figura 3 tiene la siguiente estructura:



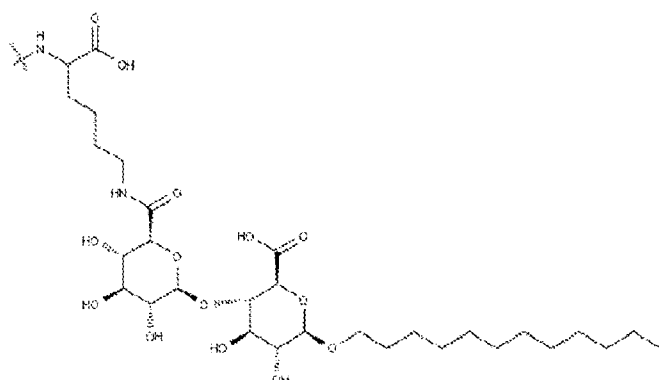
En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el enlace del derivado de tensioactivo X está conectado al aminoácido conector U mediante un aminoácido o péptido espaciador que puede aumentar la solubilidad de la estructura global. Dichos aminoácidos espaciadores o secuencias de aminoácidos pueden derivar del enlace mediante el grupo amino de Glu o Lys como se ilustra en la siguiente estructura. Aquí, la secuencia de péptidos está en la parte superior, el espaciador está en el centro y el derivado de tensioactivo X se facilita como C12, que representa, como un ejemplo, ácido 1-dodecil-beta-D-glucurónico:



También se contemplan dentro del alcance de las realizaciones presentadas en el presente documento productos peptídicos de la fórmula I-A derivada de tensioactivos basados en melibiosa. Por lo tanto, como ejemplo, los péptidos en la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2, la Tabla 3 de la Figura 3 o la Tabla 4 de la Figura 9 comprenden un aminoácido conector de lisina unido a un tensioactivo X basado en ácido melibiourónico y que tiene una estructura mostrada a continuación. Dichas estructuras derivadas del tensioactivo X pueden ser de la configuración alfa o beta en la posición anomérica del glucósido (beta mostrado aquí):



También se contemplan dentro del alcance de las realizaciones presentadas en el presente documento productos peptídicos de la fórmula I-A derivados de tensioactivos basados en ácido maltourónico mediante la unión en cualquiera o ambas de las funciones ácido carboxílico. Por lo tanto, como ejemplo, los péptidos en la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 o la Tabla 3 de la Figura 3 comprenden un aminoácido conector de lisina unido a un tensioactivo basado en ácido maltourónico X y que tiene una estructura:



Se entenderá que, en una realización, los compuestos de la fórmula I-A se preparan uniendo una lisina a un grupo X, seguido por la unión de residuos de aminoácidos adicionales y/o los péptidos se unen al compuesto lisina-X para obtener compuestos de la fórmula I-A. Se entenderá que otros aminoácidos naturales o no naturales descritos en el presente documento también son adecuados para la unión al tensioactivo X y son adecuados para la unión a aminoácidos/péptidos adicionales para obtener compuestos de la fórmula I-A. Se entenderá que, en otra realización, los compuestos de la fórmula I-A se preparan uniendo un péptido de longitud completa o longitud parcial a un grupo X, seguido por unión opcional de residuos de aminoácidos adicionales y/o los péptidos se unen para obtener compuestos de la fórmula I-A.

En una realización específica, en el presente documento se proporciona un compuesto seleccionado de compuestos de la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 o la Tabla 3 de la Figura 3.

En el presente documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito anteriormente, o sal aceptable del mismo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones de las composiciones farmacéuticas, el vehículo es un vehículo de base acuosa. En algunas realizaciones de las composiciones farmacéuticas, el vehículo es un vehículo de base no acuosa. En algunas realizaciones de las composiciones farmacéuticas, el vehículo de base no acuosa es un disolvente de tipo hidrofluoroalcano que puede comprender α -lactosa anhidra submicrométrica u otros excipientes.

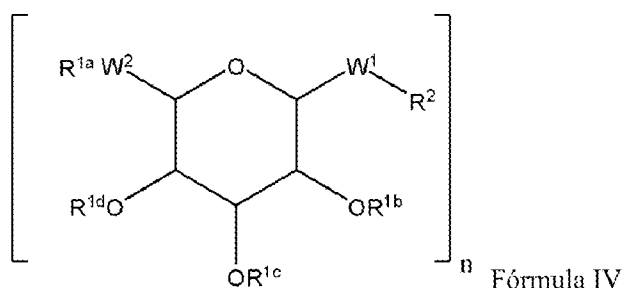
Dentro del alcance de las realizaciones presentadas en el presente documento se contempla la reacción de un aminoácido y/o un péptido que comprende un aminoácido conector U que lleva un nucleófilo, y un grupo X que comprende un grupo saliente o un grupo funcional que se puede activar para contener un grupo saliente, por ejemplo un ácido carboxílico, o cualquier otro grupo de reacción, lo que permite así que el enlace covalente del aminoácido y/o péptido con un tensioactivo X mediante el aminoácido conector U proporcione un producto peptídico de la fórmula I-A.

También se contempla dentro del alcance de las realizaciones presentadas en el presente documento la reacción de un aminoácido y/o un péptido que comprende un aminoácido conector U que lleva un grupo saliente o un grupo funcional que se puede activar para contener un grupo saliente, por ejemplo un ácido carboxílico, o cualquier otro grupo de reacción, y un grupo X que comprende un grupo nucleófilo, lo que permite así que el enlace covalente del aminoácido y/o péptido con un tensioactivo X mediante el aminoácido conector U proporcione un producto peptídico de la fórmula I-A.

Se entenderá que, en una realización, los compuestos de la fórmula I-A se preparan haciendo reaccionar un aminoácido conector U con X, seguido por la adición de residuos adicionales a U para obtener el producto peptídico de la fórmula I-A. Se entenderá que, en una realización alternativa, los compuestos de la fórmula I-A se preparan haciendo reaccionar un péptido adecuado que comprende un aminoácido conector U con X, seguido por adición opcional de residuos adicionales a U, para obtener el producto peptídico de la fórmula I-A.

Además, en el presente documento se proporcionan métodos de síntesis de los productos peptídicos descritos anteriormente, que comprenden las etapas secuenciales de

(a) Acoplar un péptido con un producto intermedio, es decir, un compuesto de la fórmula IV: en donde:



R^{1a} es independientemente, en cada aparición, un enlace, H, un sacárido, un grupo saliente, un grupo protector, un aminoácido natural o no natural, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir;

R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son cada uno independientemente, en cada aparición, un enlace, H, un grupo saliente, un grupo protector, un aminoácido natural o no natural protegido reversiblemente, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir;

W¹ es -CH₂-, -CH₂-O-, -(C=O)-, -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH- o -CH₂-S-;

W² es -O-, -CH₂- o -S-;

R² es independientemente, en cada aparición, un enlace a U, H, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir, -NH-, -S-, -triazolo-, -NH(C=O)-CH₂-, -(CH₂)_m-maleimida-;

n es 1, 2 o 3;

m es número entero de 1-10;

y

(b) opcionalmente desproteger el péptido acoplado de la etapa (a).

En algunas realizaciones de los métodos, cada aminoácido natural o no natural es independientemente, en cada aparición, un aminoácido conector protegido reversiblemente. En algunas realizaciones de los métodos, cada aminoácido natural o no natural es independientemente, en cada aparición, una lisina protegida reversiblemente o libre.

En algunas realizaciones de los métodos, el péptido es un péptido de la fórmula II como se ha descrito anteriormente.

En algunas realizaciones de los métodos,

n es 1;

W¹ es -(C=O)-;

R^{1a} es un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo 1-alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo 1-aralquilo sustituido o sin sustituir,

R² es una lisina protegida reversiblemente de configuración D o L.

En algunas realizaciones de los métodos,

n es 1;

W¹ es -(C=O)-;

R^{1a} es un grupo alquilo C₈-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo 1-alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo 1-aralquilo sustituido o sin sustituir,

R² es una lisina protegida reversiblemente de configuración D o L.

En algunas realizaciones de los métodos, R^{1a} es un grupo octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo o hexadecilo.

En algunas realizaciones descritas anteriormente y en el presente documento, R^{1a} es un sacárido. En algunas realizaciones, el sacárido es una galactosa. En ciertas realizaciones, el sacárido es una galactosa unida en alfa. En otras realizaciones, el sacárido es galactopiranososa unida en alfa, galactopiranososa unida en beta, galactofuranosa unida en alfa o galactofuranosa unida en beta.

En algunas realizaciones de los métodos,

n es 1;

W^1 es $-(C=O)-NH-$ o $-(C=O)-O-$;

R^2 es un grupo alquilo C_1-C_{30} hidrófobo sustituido o sin sustituir, un grupo 1-alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo 1-aralquilo sustituido o sin sustituir,

R^{1a} es una serina o treonina protegida reversiblemente de configuración D o L.

En algunas realizaciones de los métodos, R^2 es un grupo octilo, decilo, dodecilo, tetradecilo o hexadecilo.

En algunas realizaciones de los métodos,

n es 1;

m es 1-6;

W^1 es $-CH_2-$;

R^{1a} es un grupo alquilo C_1-C_{30} hidrófobo sustituido o sin sustituir, un grupo 1-alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo 1-aralquilo sustituido o sin sustituir,

R^2 es $-triazolo-$, $-NH-$, $-(CH_2)_m$ -maleimida-, $NH-(C=O)-CH_2-$.

En algunas realizaciones de la fórmula IV,

n es 1;

W^1 es $-(C=O)-O-$;

R^2 es H,

R^{1a} es un grupo alquilo C_1-C_{30} hidrófobo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones de los métodos, W^1 es $-(CH_2)O$. En algunas realizaciones de los métodos, n es 1. En algunas realizaciones de los métodos, n es 2, y un primer glucósido está unido a un segundo glucósido mediante un enlace entre W^2 del primer glucósido y uno cualquiera de OR^{1b} , OR^{1c} u OR^{1d} del segundo glucósido.

En algunas realizaciones de los métodos, n es 3, y un primer glucósido se une a un segundo glucósido mediante un enlace entre W^2 del primer glucósido y uno cualquiera de OR^{1b} , OR^{1c} u OR^{1d} del segundo glucósido, y el segundo glucósido se une a un tercer glucósido mediante un enlace entre W^2 del segundo glucósido y uno cualquiera de OR^{1b} , OR^{1c} u OR^{1d} del tercer glucósido.

En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de la fórmula IV es una N- ϵ -(1'-alquil-glucuronil)-lisina protegida reversiblemente de la configuración D o L, en donde R^{1a} es uno de alquilo C_1-C_{20} sustituido o sin sustituir, un grupo 1-alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo 1-aralquilo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones de los métodos, el compuesto de la fórmula IV es una N- ϵ -(1'-dodecil- β -D-glucuronil)-lisina protegida reversiblemente de la configuración D o L.

En algunas realizaciones de los métodos, la desprotección comprende el uso de tratamientos con ácido suaves y o base suaves. En algunas realizaciones de los métodos, la desprotección comprende el uso de ácidos fuertes.

En algunas realizaciones, los métodos comprenden además las etapas de cromatografía, desalación de productos intermedios por cromatografía de líquidos de fase inversa de alto rendimiento o cromatografía de intercambio iónico de productos intermedios.

Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito anteriormente y en el presente documento, o sal aceptable del mismo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En el presente documento se proporciona un producto peptídico o compuesto descrito en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de una afección asociada a la resistencia a la insulina que comprende la administración de cualquier producto o compuesto peptídico descrito en el presente documento a un individuo que lo necesita.

10 En el presente documento se proporcionan los productos peptídicos descritos anteriormente y en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cicatrización, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, síndrome cardiovascular agudo, infarto, reperfusión isquémica o hipertensión, que
15 comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito anteriormente y en el presente documento a un individuo que lo necesita.

En el presente documento se proporcionan los productos peptídicos descritos anteriormente y en el presente documento para su uso en métodos de reducción del aumento de peso o inducción de la pérdida de peso que
20 comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito anteriormente y en el presente documento a un individuo que lo necesita.

En el presente documento se proporcionan los productos peptídicos descritos anteriormente y en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de afecciones de mamíferos caracterizadas por resistencia a la
25 insulina asociada a la obesidad o el síndrome metabólico que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad inductora de pérdida de peso o sensibilizadora de insulina de un producto peptídico descrito anteriormente y en el presente documento a un individuo que lo necesita.

En algunas realizaciones, la afección que se va a tratar es el síndrome metabólico (síndrome X). En algunas
30 realizaciones, la afección que se va a tratar es diabetes. En algunas realizaciones, la afección que se va a tratar es hiperlipidemia. En algunas realizaciones, la afección que se va a tratar es hipertensión. En algunas realizaciones, la afección que se va a tratar es enfermedad vascular que incluye aterosclerosis, o la inflamación sistémica caracterizada por proteína reactiva C elevada.

En algunas realizaciones de los métodos, la cantidad eficaz del producto peptídico para administración es desde
35 aproximadamente 0, 1 µg/kg/día hasta aproximadamente 100,0 µg/kg/día, o desde 0,01 µg/kg/día hasta aproximadamente 1 mg/kg/día o desde 0, 1 µg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día. En algunas realizaciones, el producto peptídico se administra por vía parenteral. En algunas realizaciones, el producto peptídico se administra por vía subcutánea. En algunas realizaciones, el método de administración del producto peptídico es insuflación nasal.

40 Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de administración para cualquier sujeto particular en necesidad de tratamiento pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de
45 eliminación, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que recibe la terapia.

En el presente documento se proporciona un producto peptídico descrito anteriormente para su uso en métodos de
tratamiento del síndrome metabólico, o sus enfermedades componentes, que comprenden administrar a un sujeto que
50 lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito anteriormente. En algunas realizaciones, la afección de síndrome metabólico ha evolucionado hacia diabetes.

En el presente documento también se proporciona un GLCR modificado covalentemente y/o péptido de unión a GLP1R
o análogo del mismo, que comprende un grupo hidrófilo como se describe en el presente documento; y un grupo
55 hidrófobo unido covalentemente al grupo hidrófilo. En realizaciones específicas, el péptido modificado covalentemente y/o producto de proteína comprende un grupo hidrófilo que es un sacárido y un grupo hidrófobo que es una cadena de alquilo C₁-C₂₀ o una cadena de aralquilo.

En una realización, se proporciona un método de modificación química de una molécula por enlace covalente a un
60 tensioactivo para aumentar o sostener la acción biológica de la composición o molécula, por ejemplo, unión a receptor o actividad enzimática. En algunas realizaciones, la molécula es un péptido. El método puede incluir adicionalmente otra modificación que comprende la unión covalente de la molécula en la composición a un polímero, tal como polietilenglicol.

En otra realización, se proporciona un método de reducción o eliminación de la inmunogenicidad de un péptido y/o
65 fármaco de proteína uniendo covalentemente la cadena de péptido a al menos un alquilglucósido en donde el alquilo tiene desde 1 hasta 30 átomos de carbono.

También se proporciona una composición de fármaco para su uso en un método de tratamiento de afecciones asociadas a la resistencia a la insulina que incluyen y no se limitan a obesidad, síndrome metabólico, diabetes de tipo 2, hipertensión, aterosclerosis o similares, que comprende administrar una composición de fármaco que comprende un péptido unido covalentemente a al menos un alquilglucósido y administrado a un vertebrado, en donde el alquilo tiene desde 1 hasta 30 átomos de carbono, 1 a 20 carbonos, o además en el intervalo de 6 a 16 átomos de carbono, o 6 a 18 carbonos, y en donde el enlace covalente del alquilglucósido al péptido aumenta la estabilidad, biodisponibilidad y/o duración de la acción del fármaco.

En el presente documento se proporciona además un producto peptídico descrito en el presente documento (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, fórmula III-A o fórmula III-B) para su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier afección descrita anteriormente y en el presente documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: la Tabla 1 en la Figura 1 representa compuestos que se prepararon por los métodos descritos en el presente documento. La memoria descriptiva proporciona secuencias para SEQ. ID. NO. 1-3 y SEQ. ID. NO. 774-783, 785-797 y 1025-1029. Además, la Tabla 1 de la Figura 1 proporciona números de SEQ. ID para los compuestos EU-A300 a EU-A425 que tienen SEQ. ID. NO. 4-129, respectivamente, como se muestra en la Tabla 1 de la Figura 1. Los compuestos en la Tabla 1 de la Figura 1, y sus SEQ. ID. NO. respectivos mostrados en la Tabla 1 de la Figura 1, se incorporan por este documento en la memoria descriptiva tal y como se presentó.

Figura 2: la Tabla 2 en la Figura 2 representa compuestos que se prepararon por los métodos descritos en el presente documento. La memoria descriptiva proporciona SEQ. ID. NO. 1-3 y SEQ. ID. NO. 774-783, 785-797 y 1025-1029. Además, la Tabla 2 de la Figura 2 proporciona números de SEQ. ID para los compuestos EU-A426 a EU-A599 que tienen SEQ. ID. NO. 130-317, respectivamente, como se muestra en la Tabla 2 de la Figura 2. Los compuestos en la Tabla 2 de la Figura 2, y sus SEQ. ID. NO. respectivos mostrados en la Tabla 2 de la Figura 2, se incorporan por este documento en la memoria descriptiva tal y como se presentó.

Figura 3: la Tabla 3 en la Figura 3 representa compuestos que se prepararon por los métodos descritos en el presente documento. La memoria descriptiva proporciona SEQ. ID. NO. 1-3 y SEQ. ID. NO. 774-783, 785-797 y 1025-1029. Además, la Tabla 3 de la Figura 3 proporciona números de SEQ. ID para los compuestos EU-A700 a EU-A1174 que tienen SEQ. ID. NO. 318-773; 798-806 respectivamente, como se muestra en la Tabla 3 de la Figura 3. Los compuestos en la Tabla 3 de la Figura 3, y sus SEQ. ID. NO. respectivos mostrados en la Tabla 3 de la Figura 3, se incorporan por este documento en la memoria descriptiva tal y como se presentó.

Figura 4: la Figura 4 ilustra la estructura cristalina de rayos X (Runge, S., et al. (2008) J Biol Chem 283: 11340-7) del sitio de unión del dominio extracelular del receptor de GLP-1 e ilustra elementos de unión hidrófobos críticos del receptor y el ligando exendina-4 (Val¹⁹, Phe²², Trp²⁵, Leu²⁶) que son imitados y sustituidos por la porción hidrófoba de 1'-alquilo del tensioactivo en los péptidos. En este caso, el asterisco significa el residuo que está en el ligando.

Figura 5: la Figura 5 ilustra la respuesta de glucosa en sangre *in vivo* en ratones db/db tras la administración s.c. de la cantidad enumerada de compuestos de prueba (EU-A993 y EU-A1023) en los tiempos t=0, 7 h.

Figura 6: la Figura 6 ilustra los ejemplos de la estructura detallada de algunos compuestos y su enlace a través de la función épsilon-amino de un residuo de Lys, en este caso en la posición 24, a ejemplos de tensioactivos de mono- y disacárido modificados según un método de la divulgación.

Figura 7: la Figura 7 ilustra la estructura de EU-A992, un ejemplo de los tipos de estructuras de la divulgación.

Figura 8: la Figura 8 ilustra las concentraciones de compuestos EU-A993, EU-A1023 y la hormona nativa GLP-1 (7-36) con el tiempo durante la incubación en plasma humano. Estos datos ilustran la semivida prolongada y protección de la proteólisis para los compuestos de la divulgación.

Figura 9: la Tabla 4 en la Figura 9 representa compuestos que se prepararon por los métodos descritos en el presente documento. La Tabla 4 de la Figura 9 proporciona números de SEQ. ID para los compuestos EU-A1575 a EU-A1861 que tienen SEQ. ID. NO. 807-1024 y 1030-1098, como se muestra en la Tabla 4 de la Figura 9. Los compuestos en la Tabla 4 de la Figura 9, y sus SEQ. ID. NO. respectivos mostrados en la Tabla 4 de la Figura 9, se incorporan por este documento en la memoria descriptiva tal y como se presentó.

Figura 10: la Figura 10 muestra la pérdida de peso en ratones DIO en tratamiento con el compuesto a modo de ejemplo EU-A1024.

Figura 11: la Figura 11 muestra el cambio en la masa grasa y la masa magra como se mide por RMN en ratones DIO en tratamiento con el compuesto a modo de ejemplo EU-A1024.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En el presente documento se describen ciertos péptidos y/o proteínas modificados covalentemente con propiedades farmacéuticas mejoradas. En el presente documento también se proporcionan péptidos y/o proteínas modificados covalentemente para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad y el síndrome metabólico.

En algunas realizaciones, los péptidos y/o proteínas modificados comprenden un péptido y/o proteína unido covalentemente a un grupo hidrófilo, una "cabeza" (por ejemplo, un poliol, (por ejemplo, un sacárido)); el grupo hidrófilo se une covalentemente a un grupo hidrófobo, una "cola", generando así un tensioactivo. En algunas realizaciones, el uso de restos de tensioactivo de glucósido unido a hidrófobo (por ejemplo, alquilglucósido) para la modificación covalente de los péptidos o proteínas (por ejemplo, glucagón o péptidos relacionados con GLP-1 o similares), prolonga la duración de la acción de los péptidos y/o las proteínas por múltiples mecanismos, que incluyen la formación de depósitos de fármaco en el sitio de administración en el cuerpo y la unión a proteínas transportadoras hidrófobas. En algunas realizaciones, la incorporación del impedimento estérico en la estructura del péptido y/o la proteína puede prevenir la aproximación de las proteasas al producto peptídico y/o proteínico y así prevenir la proteólisis. En algunas realizaciones, la modificación con tensioactivo (por ejemplo, unión covalente de la clase de tensioactivos de alquilglucósidos) de péptidos y/o proteínas como se describe en el presente documento aumenta el transporte a través de las barreras mucosas. Por consiguiente, las modificaciones de los péptidos y/o proteínas descritos en el presente documento proporciona beneficios deseables, que incluyen y no se limitan a, protección de la proteólisis, y movimiento ralentizado desde el sitio de administración, conduciendo así a un comportamiento farmacocinético prolongado (por ejemplo, prolongación de $t_{1/2}$ circulante) y biodisponibilidad transmucosa mejorada.

En algunas realizaciones, la interacción de los péptidos y/o proteínas mejorados con sus receptores se modifica de formas beneficiosas por la truncación de la secuencia, introducción de restricción y/o incorporación de impedimento estérico. En el presente documento se describen novedosos reactivos de alquilglucósido que permiten la incorporación tanto de rigidez como de impedimento estérico en los péptidos y/o proteínas modificados. En algunas realizaciones, el impedimento estérico confiere selectividad de receptor hacia los péptidos y/o proteínas modificados descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, el impedimento estérico proporciona protección de la proteólisis.

Las proteínas y péptidos se someten a numerosos cambios físicos y químicos que pueden afectar la potencia y seguridad. Entre estos están la agregación, que incluye la dimerización, trimerización y formación de agregados de orden superior, tales como amiloides. La agregación es un problema clave que subyace a múltiples efectos potencialmente perjudiciales para terapéuticos basados en péptidos y/o proteínas, que incluyen pérdida de eficacia, alteración de la farmacocinética, reducción de la estabilidad o estabilidad en almacén de productos e inducción de inmunogenicidad no deseable. La biodisponibilidad y farmacocinética de un método de autoasociación puede verse influida por el tamaño del agregado y la facilidad de alteración de las interacciones intermoleculares no covalentes en el sitio subcutáneo (Maji, S.K., et al. (2008) PLoS Biol 6: e17). En algunos casos, los péptidos pueden agregarse en depósitos subcutáneos que se disocian con $t_{1/2}$ de 30 o más días. Dicha disolución lenta puede conducir a efectos favorables tal que la administración durante un mes a partir de una inyección sc cause una concentración en sangre tan baja que el péptido parezca inactivo *in vivo*. Por lo tanto, en algunos casos, la agregación hidrófoba impide la disponibilidad y eficacia de un péptido (Clodfelter, D.K., et al. (1998) Pharm Res 15: 254-262). Los productos peptídicos modificados descritos en el presente documento están unidos al tensioactivo y se diseñan opcionalmente para permitir o la interferencia con agregación, o la agregación potenciada, según se desee.

Los oligosacáridos que existen frecuentemente de forma natural que se unen covalentemente a las proteínas no tienen carácter tensioactivo. En algunas realizaciones, los productos peptídicos y/o proteínicos descritos en el presente documento tienen un sacárido unido covalentemente y un grupo hidrófobo adicional que confiere carácter tensioactivo a los péptidos modificados, lo que permite así la capacidad de ajustar la biodisponibilidad, inmunogenicidad y/o comportamiento farmacocinético de los péptidos modificados con tensioactivo.

Las proteínas y péptidos modificados con oligosacáridos se describen en, por ejemplo, Jensen, K.J. y Brask, J. (2005) Biopolymers 80: 747-761, mediante la incorporación de estructuras de sacáridos u oligosacáridos usando enfoques enzimáticos (Gijssen, H.J., et al. (1996) Chem Rev 96: 443-474; Sears, P. y Wong, C.H. (1998) Cell Mol Life Sci 54: 223-252; Guo, Z. y Shao, N. (2005) Med Res Rev 25: 655-678) o químicos (Urge, L., et al. (1992) Biochem Biophys Res Commun 184: 1125-1132; Salvador, L.A., et al. (1995) Tetrahedron 51: 5643-5656; Kihlberg, J., et al. (1997) Methods Enzymol 289: 221-245; Gregoriadis, G., et al. (2000) Cell Mol Life Sci 57: 1964-1969; Chakraborty, T.K., et al. (2005) Glycoconj J 22: 83-93; Liu, M., et al. (2005) Carbohydr Res 340: 2111-2122; Payne, R.J., et al. (2007) J Am Chem Soc 129: 13527-13536; Pedersen, S.L., et al. (2010) Chembiochem 11: 366-374). Los péptidos, así como las proteínas, se han modificado por glucosilación (Filira, F., et al. (2003) Org Biomol Chem 1: 3059-3063); (Negri, L., et al. (1999) J Med Chem 42: 400-404); (Negri, L., et al. (1998) Br J Pharmacol 124: 1516-1522); Rocchi, R., et al. (1987) Int J Pept Protein Res 29: 250-261; Filira, F., et al. (1990) Int J Biol Macromol 12: 41-49; Gobbo, M., et al. (1992) Int J Pept Protein Res 40: 54-61; Urge, L., et al. (1992) Biochem Biophys Res Commun 184: 1125-1132; Djedaini-Pilard, F., et al. (1993) Tetrahedron Lett 34: 2457 - 2460; Drouillat, B., et al. (1997) Bioorg Med Chem Lett 7: 2247-2250; Lohof,

E., et al. (2000) *Angew Chem Int Ed Engl* 39: 2761-2764; Gruner, S.A., et al. (2001) *Org Lett* 3: 3723-3725; Pean, C., et al. (2001) *Biochim Biophys Acta* 1541: 150-160; Filira, F., et al. (2003) *Org Biomol Chem* 1: 3059-3063; Grotenbreg, G.M., et al. (2004) *J Org Chem* 69: 7851-7859; Biondi, L., et al. (2007) *J Pept Sci* 13: 179-189; Koda, Y., et al. (2008) *Bioorg Med Chem* 16: 6286-6296; Yamamoto, T., et al. (2009) *J Med Chem* 52: 5164-5175).

Sin embargo, los intentos mencionados anteriormente no describen un grupo hidrófobo adicional unido al oligosacárido unido al péptido. Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan péptidos y/o proteínas modificados que incorporan un grupo hidrófobo unido a un sacárido y/u oligosacárido que se une covalentemente al péptido y/o proteína y que permiten la capacidad de ajuste de la biodisponibilidad, inmunogenicidad y comportamiento farmacocinético. Por consiguiente, en el presente documento también se proporcionan reactivos tensioactivos que comprenden un oligosacárido y un grupo hidrófobo, que permiten la modificación covalente de péptidos y/o proteínas tales como, por ejemplo, glucagón y/o GLP-1 y/o análogos de los mismos.

En el presente documento se proporciona el uso de tensioactivos basados en sacáridos en enlace covalente con un péptido para mejorar las propiedades de péptidos y/o proteínas. En algunas realizaciones, la modificación con tensioactivo (por ejemplo, unión covalente de la clase de tensioactivos de alquilglucósidos) de péptidos y/o proteínas como se describe en el presente documento aumenta el transporte a través de las barreras mucosas. En algunas realizaciones, la unión covalente de un tensioactivo a un producto peptídico y/o proteínico reduce o previene la agregación del péptido y/o proteína. En algunas realizaciones, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente son glucagón modificado covalentemente o péptidos GLP-1, o análogos de los mismos, que se modifican para mejorar sus propiedades farmacéuticas y médicas por modificación covalente con restos de tensioactivo de alquilglucósido. Estos análogos modificados con tensioactivo tienen un elevado impedimento estérico que impide la proteólisis, ralentiza la captación y ralentiza la depuración del cuerpo.

En ciertos casos, los efectos de los tensioactivos son beneficiosos con respecto a las propiedades físicas o el rendimiento de las formulaciones farmacéuticas, pero son irritantes para la piel y/u otros tejidos y en particular son irritantes para las membranas mucosas, tales como las que se encuentran en la nariz, boca, ojo, vagina, recto, áreas yugales o sublinguales. Además, en algunos casos, los tensioactivos desnaturalizan las proteínas, destruyendo así su función biológica. Puesto que los tensioactivos ejercen sus efectos por encima de la concentración micelar crítica (CMC), los tensioactivos con baja CMC son deseables, de manera que se puedan utilizar con eficacia a bajas concentraciones o en pequeñas cantidades en formulaciones farmacéuticas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los tensioactivos (por ejemplo, alquilglucósidos) adecuados para las modificaciones de péptidos descritas en el presente documento tienen una CMC inferior a aproximadamente 1 mM en agua pura o en disoluciones acuosas. A modo de ejemplo solo, ciertos valores de CMC para los alquilglucósidos en agua son: octil maltósido 19,5 mM; decil maltósido 1,8 mM; dodecil- β -D-maltósido 0,17 mM; tridecil maltósido 0,03 mM; tetradecil maltósido 0,01 mM; dodecanoato de sacarosa 0,3 mM. Se apreciará que un tensioactivo adecuado podría tener una CMC más alta o más baja dependiendo del péptido y/o proteína que se modifica. Como se usa en el presente documento, la "concentración micelar crítica" o "CMC" es la concentración de un componente anfílico (alquilglucósido) en disolución a la que se inicia la formación de micelas (micelas esféricas, bastones redondos, estructuras laminares, etc.) en disolución. En ciertas realizaciones, los alquilglucósidos dodecil-, tridecil- y tetradecil-maltósido o glucósido, así como dodecanoato, tridecanoato y tetradecanoato de sacarosa, poseen menores CMC y son adecuados para las modificaciones de péptidos y/o proteínas descritas en el presente documento.

Resistencia a la insulina

Los riesgos asociados a la hiperglucemia prolongada incluyen un riesgo elevado de complicaciones microvasculares, neuropatía sensorial, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, mortalidad macrovascular y mortalidad por cualquier causa. La diabetes de tipo 2 también se asocia causalmente con la obesidad, una epidemia global adicional. En 2007 se gastaron al menos 232 mil millones de dólares en el tratamiento y la prevención de diabetes en todo el mundo, gastándose tres cuartos de esa cantidad en países industrializados en el tratamiento de complicaciones a largo plazo y en el cuidado general, tales como esfuerzos para prevenir complicaciones micro y macrovasculares. En 2007, los costes indirectos estimados de la diabetes (incapacidad, pérdida de productividad y muerte prematura debido a diabetes) para la economía de los Estados Unidos fueron de 58 mil millones de dólares.

La obesidad conduce a resistencia a la insulina, una disminución de la capacidad de las células en el cuerpo para reaccionar a la estimulación de la insulina mediante números reducidos de receptores de insulina y a una disminución del acoplamiento de los receptores a sistemas de señalización intracelular crítica. El estado obeso conduce además al "síndrome metabólico", una constelación de enfermedades (resistencia a la insulina, hipertensión, aterosclerosis y otras) con consecuencias sanitarias muy grandes. Si la resistencia a la insulina se diagnostica lo suficientemente pronto, se puede prevenir o retrasar la diabetes de tipo 2 abierta, con intervenciones del estilo de vida que pretenden reducir el consumo de calorías y la grasa corporal mediante el tratamiento farmacológico para normalizar el control glucémico. A pesar de las pautas de tratamiento que recomiendan la intervención temprana y agresiva, muchos pacientes dejan de lograr los objetivos de control glucémico. Muchos factores contribuyen al fracaso del manejo de la diabetes de tipo 2 satisfactoriamente que incluyen influencias psicosociales y económicas, y limitaciones en los perfiles de eficacia, conveniencia y tolerabilidad de los fármacos antidiabéticos disponibles. Los productos peptídicos y/o proteínicos descritos en el presente documento se diseñan para vencer estas limitaciones.

Efecto incretina

Se usa el "efecto incretina" para describir el fenómeno por el cual una carga de glucosa administrada por vía oral produce una secreción mucho mayor de insulina que la misma carga de glucosa administrada por vía intravenosa. Este efecto está mediado por al menos dos hormonas incretinas secretadas por células L intestinales. El polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GIP) y el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) se identificaron como incretinas y se cree que los individuos sanos pueden derivar hasta el 70 % de su respuesta secretora a la insulina prandial del efecto incretina.

Normalmente, los péptidos incretina son secretados según se necesite, en respuesta a los nutrientes ingeridos, y tienen una semivida en plasma corta debido a la degradación por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-4). En personas con diabetes de tipo 2, se altera la sensibilidad pancreática al GLP-1, pero la respuesta secretora a la insulina puede ser restaurada con dosis farmacológicas de GLP-1 humano (Kieffer, T.J., et al. (1995) *Endocrinology* 136: 3585-3596). Además, el GLP-1 promueve la neogénesis y la preservación de células beta (Aaboe, K., et al. (2008) *Diabetes Obes Metab* 10: 994-1003). El GLP-1 tiene efectos beneficiosos adicionales, tales como sobre la función cardíaca (Treiman, M., et al. (2010) *Trends Cardiovasc Med* 20: 8-12): por ejemplo, mejora la función ventricular izquierda (Sokos, G.G., et al. (2006) *J Card Fail* 12: 694-699) en sujetos humanos. El GLP-1 también ralentiza el vaciamiento gástrico en seres humanos y reduce el apetito (Toft-Nielsen, M.B., et al. (1999) *Diabetes Care* 22: 1137-1143).

El tratamiento de pacientes con diabetes con análogos de GLP-1 metabólicamente estables y de acción prolongada que se describe en, por ejemplo, Drab, S.R. (2010) *Pharmacotherapy* 30: 609-624, sufre problemas relacionados con la conveniencia de uso y los efectos secundarios, tales como náuseas, riesgo de pancreatitis y carcinoma tiroideo. Los análogos de GLP-1 proporcionan estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa y conducen a un riesgo reducido de hipoglucemia. Además, mientras que varios de los tratamientos actuales para la diabetes provocan un aumento de peso, como se describe a continuación, los análogos de GLP-1 inducen saciedad y una leve pérdida de peso. Por consiguiente, en algunas realizaciones, en el presente documento se proporcionan análogos de GLP-1 que son de acción prolongada y se administran a bajas dosis, reduciendo así los efectos secundarios asociados a los tratamientos actuales.

Se sabe que varias hormonas peptídicas intestinales modulan el apetito (Sanger, G.J. y Lee, K. (2008) *Nat Rev Drug Discov* 7: 241-254). Varios péptidos derivan del procesamiento enzimático específico de tejido (prohormona convertasas; PC) del producto génico preproglucagón: por ejemplo, glucagón, GLP-1, péptido-2 similar al glucagón (GLP-2), glicentina y oxintomodulina (OXM) (Drucker, D.J. (2005) *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 1: 22-31; Sinclair, E.M. y Drucker, D.J. (2005) *Physiology (Bethesda)* 20: 357-365). GLP-1, GLP-2, glicentina y OXM son secretados conjuntamente de células L en el intestino en respuesta a la alimentación. El preproglucagón es procesado alternativamente (PC2) para producir glucagón en las células alfa en los islotes pancreáticos. La estructura de OXM es esencialmente glucagón con una extensión carboxiterminal de 8 residuos.

Además de la estimulación de la biosíntesis de insulina y de la secreción de insulina dependiente de glucosa, GLP-1 y sus miméticos estables (por ejemplo, exendina-4, liraglutida) también causan una modesta pérdida de peso en modelos animales (Mack, C.M., et al. (2006) *Int J Obes (Lond)* 30: 1332-1340; Knudsen, L.B. (2010) *Int J Clin Pract* 64 (Supl. 167): 4-11) y en pacientes con diabetes de tipo 2 (DeFronzo, R.A., et al. (2005) *Diabetes Care* 28: 1092-1100; Buse, J.B., et al. (2010) *Diabetes Care* 33: 1255-1261). La infusión de glucagón reduce el consumo de alimentos en el hombre (Geary, N., et al. (1992) *Am J Physiol* 262: R975-980), mientras que el tratamiento continuo con glucagón de tejido adiposo también promueve la lipólisis (Heckemeyer, C.M., et al. (1983) *Endocrinology* 113: 270-276) y pérdida de peso (Salter, J.M., et al. (1960) *Metabolism* 9: 753-768; Chan, E.K., et al. (1984) *Exp Mol Pathol* 40: 320-327). El glucagón tiene amplios efectos sobre el metabolismo de la energía (Heppner, K.M., et al. (2010) *Physiol Behav*). El glucagón, o los análogos, se pueden usar en un modo diagnóstico para la parálisis temporal del tubo digestivo. Así, al menos dos de los productos del procesamiento de PC de la proteína preproglucagón se asocian a saciedad y efectos metabólicos.

En roedores, la administración intraperitoneal repetida de OXM, un tercer producto de preproglucagón, se ha asociado a una reducción de tejido adiposo blanco y a una reducción en el peso en comparación con controles (Dakin, C.L., et al. (2004) *Endocrinology* 145: 2687-2695). La Oxm redujo el consumo de alimentos en el 19,3 % durante una administración de infusión intravenosa a seres humanos de peso normal y este efecto continúa durante más de 12 h después de la infusión (Cohen, M.A., et al. (2003) *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4696-4701). El tratamiento de voluntarios durante un periodo de 4 semanas produjo un efecto de saciedad sostenido y pérdida de peso, lo que refleja una disminución en la grasa corporal (Wynne, K., et al. (2005) *Diabetes* 54: 2390-2395).

La OXM es estructuralmente homóloga al GLP-1 y glucagón, y activa tanto el receptor de glucagón (GCGR) como el receptor de GLP-1 (GLP1R), pero con de 10 a 100 veces menos potencia que los ligandos epónimos. Además, el estudio de interacciones de OXM con GLP1R sugiere que podría tener diferentes efectos sobre el reclutamiento de beta-arrestina en comparación con GLP-1 (Jorgensen, R., et al. (2007) *J Pharmacol Exp Ther* 322: 148-154), actuando así como un ligando "sesgado". Se buscó un receptor único para OXM durante varios años, pero todavía no se ha aclarado y se supone que actúa mediante las vías de GLPIR y GCGR. Por consiguiente, en el presente documento

se proporcionan métodos para la modificación de tensioactivos de péptidos intestinales que permiten la inducción de saciedad, pérdida de peso, alivio de la resistencia a la insulina y/o retraso en la progresión de prediabetes a diabetes.

GLP-1

En vista del comportamiento complejo e interactivo de los productos de la proteína preproglucagón sobre la saciedad y el metabolismo descrito anteriormente, los empleados de múltiples grupos han estudiado las relaciones de actividad estructural sobre la estructura de GLP-1 y glucagón. Se mostró que los residuos en todas las secuencias aceptaban la sustitución. Por ejemplo, la sustitución por Ala es bien aceptada en la región aminoterminal de GLP-1, especialmente en 2, 3, 5, 8, 11 y 12 (Adelhorst, K., et al. (1994) J Biol Chem 269: 6275-6278).

Se mostró que los análogos quiméricos con la capacidad para unirse a GLPIR y GLCR se podrían lograr injertando residuos carboxiterminales de GLP-1 en el extremo N del glucagón (Hjorth, S.A., et al. (1994) J Biol Chem 269: 30121-30124). El residuo en la posición 3 (Glu ácida en GLP1 o Gln neutra en glucagón u OXM) reduce la afinidad del glucagón (Runge, S., et al. (2003) J Biol Chem 278: 28005-28010) u OXM (Pocai, A., et al. (2009) Diabetes 58: 2258-2266) por GLP1R. Se estudió el efecto sobre el perfil metabólico de animales tratados con análogos estabilizados de GLP-1 o glucagón u OXM con Gln en la posición 3 (Day, J.W., et al. (2009) Nat Chem Biol 5: 749-757; Druce, M.R., et al. (2009) Endocrinology 150: 1712-1722; Pocai, A., et al. (2009) Diabetes 58: 2258-2266). Estos análogos se diseñaron para tener acción agonista en tanto GLP1R como en GCGR (Day, J.W., et al., documento de patente US 2010/0190701 A1; Patterson, J.T., et al. (2011) J Pept Sci 17: 659-666; Ribier, D., solicitud de patente de EE. UU. 2012/0178670).

Los análogos quiméricos deben tener los efectos deseables de las hormonas parentales que actúan sobre sus receptores, y por lo tanto similares a los efectos de OXM, que actúa aparentemente sobre tanto GLP-1R como GLCR: secreción de glucosa de insulina dependiente de glucosa y saciedad, acoplada con lipólisis y elevada quema de grasa debida al glucagón. Se mostró que los análogos provocaban los efectos deseados de disminución de peso y aumento de la quema de grasa. Dicho perfil sería atractivo en el tratamiento de obesidad, pero un reto importante en el tratamiento de la obesidad es el cumplimiento. Aunque los análogos de longitud completa conocidos actualmente del glucagón y OXM, respectivamente, con afinidad por tanto GLP-1R como GLCR pueden dar como resultado la pérdida de peso, estos análogos no están optimizados para la alta biodisponibilidad, propiedades farmacéuticas y administración conveniente a pacientes que son necesarios para las pautas de tratamiento con fármaco óptimas. Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan análogos de péptidos intestinales (por ejemplo, GLP, OXM, glucagón o similares) que permiten una elevada biodisponibilidad y/o efectos de larga duración para el resultado terapéutico mejorado en el tratamiento de condiciones tales como la obesidad y/o la diabetes y/o el síndrome metabólico.

Factores adicionales para el tratamiento optimizado del síndrome metabólico y la diabetes con moléculas de tipo OXM se relacionan con la duración del tratamiento y la cantidad de acción del glucagón. Por ejemplo, el tratamiento continuo con análogos que activan GLP-1 y receptores del glucagón (el perfil farmacológico de OXM) puede dar como resultado la pérdida muy grande y rápida de masa grasa (Day, J.W., et al. (2009) Nat Chem Biol 5: 749-757), pero también puede provocar la pérdida de masa muscular magra (Kosinski, J.R., et al. (2012) Obesity (Silver Spring): doi: 10.1038/oby.2012.67), que es desfavorable para un fármaco en esta clase. Por ejemplo, en el artículo de investigación por Kosinski, J.R., et al., la hormona natural Oxm se administra continuamente durante 14 días desde una minibomba Alzet y da como resultado una disminución del 30 % en masa grasa, pero también causó un 7 % de disminución en masa magra (músculo).

Se sabe que la acción del glucagón estimula la glucogenólisis, la lipólisis y el aumento de quema de grasa, pero también puede tener efectos catabólicos sobre el músculo. Un tratamiento satisfactorio usando un agente que combina la acción de GLP-1 y glucagón (el perfil de OXM) necesitará provocar óptimamente la saciedad y potenciar la secreción de insulina dependiente de la glucosa de un análogo de GLP-1 con una cantidad acertada de acción del glucagón (quema de grasa). Además, el uso intermitente de dicho agente proporcionará el perfil clínico deseado de pérdida moderada y continua de peso, hasta la pérdida de masa de grasa, con pérdida mínima de masa magra. En el presente documento se proporcionan moléculas con una combinación deseable de acción de GLP-1 y OXM, así como un perfil farmacocinético/farmacodinámico ajustable para permitir el uso óptimo de terapia (por ejemplo, en el síndrome metabólico, diabetes, obesidad y similares).

En una realización, los compuestos de la fórmula I-A, III-A y III-B se diseñan para proporcionar o actividad de tipo glucagón o actividad de tipo GLP-1. En una realización adicional, los compuestos de la fórmula I-A, III-A y III-B proporcionan actividad ajustable. Por ejemplo, en un caso, los productos peptídicos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos en la Tabla 1 de la Figura 1, Tabla 2 de la Figura 2 y Tabla 3 de la Figura 3) tiene una CE50 inferior a aproximadamente 500 nM, preferentemente inferior a aproximadamente 50 nM, más preferentemente inferior a aproximadamente 20 nM en receptores para tanto el glucagón como GLP-1. En otro caso, los productos peptídicos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos en la Tabla 1 de la Figura 1, Tabla 2 de la Figura 2 y Tabla 3 de la Figura 3) son más potentes (por ejemplo, CE50 inferior a 10 nM, preferentemente inferior a 5 nM, más preferentemente aproximadamente 1 nM) para el receptor de GLP-1 y menos potentes para el receptor de glucagón (por ejemplo, CE50 inferior a 50 nM, preferentemente inferior a aproximadamente 20 nM, más

preferentemente aproximadamente 5 nM) para el receptor de glucagón. Esta capacidad de ajuste de la actividad biológica permite cierta retención de una cantidad sensata de acción del glucagón, lo que permite así que ocurra la quema de grasa, mientras que también se retienen los efectos beneficiosos de la potenciada secreción de insulina dependiente de glucosa. La OXM es estructuralmente homóloga al GLP-1 y glucagón, y activa tanto el receptor de glucagón (GCGR) como el receptor de GLP-1 (GLP1R). Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula I-A, fórmula III-A y fórmula III-B proporcionan una actividad biológica ajustable similar a la OXM. En algunas realizaciones específicas, los productos peptídicos descritos en el presente documento comprenden un péptido que tiene residuos de aminoácidos 1-17 de GLP-1 y/o análogos de los mismos (por ejemplo, análogos que comprenden sustituciones de aminoácidos no naturales modificados como se describe en el presente documento, enlaces lactama ciclados como se describen en el presente documento, modificaciones de tensioactivo como se describen en el presente documento, o una combinación de los mismos). En algunas otras realizaciones, los productos peptídicos descritos en el presente documento comprenden un péptido que tiene los residuos de aminoácidos 1-16 de GLP-1 y/o análogos del mismo (por ejemplo, análogos que comprenden sustituciones de aminoácidos no naturales modificados como se describen en el presente documento, enlaces lactama ciclados como se describen en el presente documento, modificaciones de tensioactivo como se describen en el presente documento, o una combinación de los mismos). En realizaciones adicionales, los productos peptídicos descritos en el presente documento comprenden un péptido que tiene residuos de aminoácidos 1-18 de GLP-1 y/o análogos de los mismos (por ejemplo, análogos que comprenden sustituciones de aminoácidos no naturales modificados como se describe en el presente documento, enlaces lactama ciclados como se describen en el presente documento, modificaciones de tensioactivo como se describen en el presente documento, o una combinación de los mismos). Además, los productos peptídicos descritos en el presente documento comprenden uno o más residuos (por ejemplo, Aib, Ac4c) que proporcionan estabilización de hélice de los compuestos diseñados de la fórmula I-A, fórmula III-A y fórmula III-B, y compuestos en la Tabla 1 de la Figura 1, Tabla 2 de la Figura 2 y Tabla 3 de la Figura 3.

Se cree que la subfamilia de ligandos del glucagón se une a sus receptores en un modo de dos dominios común a varios de los receptores de clase B (clase de secretina, receptores acoplados a la proteína G (GPCR)). Para GLP-1 se siente que existe una región aminoterminal desde el residuo 1 hasta aproximadamente el residuo 16 que se une a las partes superiores de las hélices transmembranarias (región yuxtamembranaria) y una región carboxiterminal helicoidal desde 17 hasta 31 que se une a la extensión aminoterminal extracelular grande (ECD) del receptor. La unión de estos ligandos se centra en el hecho de que los análogos aminoterminalmente truncados de estos ligandos peptídicos pueden todavía retener una afinidad de unión y selectividad sustanciales por precisamente la región ECD aislada del receptor. Por lo tanto, se ha sugerido que la región aminoterminal es responsable de la activación de receptores, mientras que la región carboxiterminal es responsable de la unión. Se ha mostrado recientemente que los análogos aminoterminales cortos de GLP-1 pueden ser tanto potentes aglutinantes, así como activadores de receptores (Mapelli, C., et al. (2009) *J Med Chem* 52: 7788-7799; Haque, T.S., et al. (2010) *Peptides* 31: 950-955; Haque, T.S., et al. (2010) *Peptides* 31: 1353-1360).

Además, el estudio de una estructura cristalina de rayos X (Runge, S., et al. (2008) *J Biol Chem* 283: 11340-7) de la región aminoterminal de GLP1R con un antagonista truncado análogo del mimético de GLP-1, exendina-4 (Byetta), unido en esta región muestra que una región de unión a ligando crítica en el ECD es de alta hidrofobia (Figura 3). La secuencia de exendina-4 más allá de Glu15 interactúa como una hélice anfífila con esta región muy hidrófoba (Val¹⁹, Phe²², Trp²⁵, Leu²⁶), en donde en este caso el asterisco indica que es un residuo en el ligando. En una realización, los fragmentos aminoterminales truncados de GLP-1 o glucagón se modifican para unirse a GLCR y son ligados covalentemente a un tensioactivo. La porción hidrófoba de 1'-alquilo del tensioactivo imita y sustituye la región carboxiterminal del ligando de hormona nativo y aumenta la potencia, eficacia y duración de acción de los péptidos. Además, dichos análogos tienen grandes ventajas debido a su tamaño más pequeño, que reduce su complejidad, costes de síntesis y susceptibilidad a la proteólisis. Además, péptidos más pequeños son más fácilmente absorbidos a través de la mucosa nasal o barrera enterocítica intestinal.

La hipoglucemia es una afección de baja azúcar en sangre que puede ser potencialmente mortal y se observa cada vez más a medida que se utiliza en más pacientes un tratamiento más agresivo de la glucemia elevada mediante un tratamiento intensivo con insulina. La hipoglucemia se observa cuando niveles de glucosa en sangre bajan demasiado para proporcionar energía suficiente al cerebro y los músculos para las actividades del cuerpo. El glucagón se puede usar para tratar esta afección y hace esto estimulando el hígado para degradar el glucógeno para generar glucosa y provocar que los niveles de glucosa en sangre aumenten hacia el valor de la normalidad. Los análogos de glucagón que retienen la capacidad de activar el GLCR se pueden usar para lograr este efecto deseado sobre niveles de glucosa en sangre.

Análogos de GLP-1 que activan el GLP1R estimulan la producción y, en presencia de niveles elevados de glucosa en sangre, la liberación de insulina del páncreas. Esta acción da como resultado el eficiente control y la normalización de los niveles de glucosa en sangre, como se observa con los actuales productos, tales como exenatida (Byetta®). Además, parece que dichos productos producen una disminución del apetito y ralentizan el movimiento del alimento desde el estómago. Así, son eficaces en el tratamiento de la diabetes a través de múltiples mecanismos. Los análogos que combinan los efectos del glucagón y GLP-1 que activan tanto el GLCR como el GLP1R pueden ofrecer un beneficio en el tratamiento de la diabetes a través de una acción concertada para suprimir el apetito, liberar insulina en un modo dependiente de la glucosa, ayudar en la protección de la hipoglucemia y acelerar la quema de grasa.

Se espera que dichos métodos de tratamiento de hiperglucemia, que incluyen diabetes, diabetes mellitus de tipo I, diabetes mellitus de tipo II, o diabetes gestacional, ya sean insulino dependientes o no insulino dependientes, sean útiles en reducir las complicaciones de la diabetes que incluyen nefropatía, retinopatía y enfermedad vascular. Aplicaciones en la enfermedad cardiovascular engloban la enfermedad microvascular, así como la macrovascular (Davidson, M.H., (2011) Am J Cardiol 108[supl]:33B-41B; Gejl, M., et al. (2012) J Clin Endocrinol Metab 97:doi:10.1210/jc.2011-3456), e incluyen tratamiento para infarto de miocardio. Se espera que dichos métodos para reducir el apetito o promover la pérdida de peso corporal sean útiles en reducir el peso corporal, prevenir el aumento de peso, o tratar la obesidad de diversas causas, que incluye obesidad inducida por fármacos, y reducir las complicaciones asociadas a la obesidad, que incluye enfermedad vascular (enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, isquemia-reperfusión, etc.), hipertensión, aparición de diabetes de tipo II, hiperlipidemia y enfermedades musculoesqueléticas.

Como se usa en el presente documento, el término glucagón o análogos de GLP-1 incluyen las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Péptidos y sus análogos

En un aspecto, los péptidos que se modificaron covalentemente y son adecuados para los métodos descritos en el presente documento son análogos truncados del glucagón y/o la hormona GLP-1 relacionada, que incluyen y no se limitan a:

Glucagon:

His₁-Ser₂- Gln₃-Gly₄-Thr₅ Phe₆- Thr₇-Ser₈- Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
Ser₁₆-Arg₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-Gln₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-Val₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Met₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉
(SEQ. ID. NO. 782)

Oxintomodulina:

His₁-Ser₂- Gln₃-Gly₄-Thr₅ Phe₆- Thr₇-Ser₈- Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
Ser₁₆-Arg₁₇-Arg₁₈-Ala₁₉-Gln₂₀-Asp₂₁-Phe₂₂-Val₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Met₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-
Lys₃₀-Arg₃₁-Asn₃₂-Arg₃₃-Asn₃₄-Asn₃₅-Ile₃₆-Ala₃₇ (SEQ. ID. NO. 783)

GLP-1 (usando numeración de glucagón):

His₁-Ala₂- Glu₃-Gly₄-Thr₅ Phe₆- Thr₇-Ser₈- Asp₉-Val₁₀-Ser₁₁-Ser₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Glu₁₅-
Gly₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Val₂₇-Lys₂₈-Gly₂₉-Arg₃₀
(SEQ. ID. NO. 1)

En algunas realizaciones, un producto peptídico descrito en el presente documento tiene la estructura:

aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀- aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-
aa₁₉-aa₂₀- aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-aa₃₀-aa₃₁-aa₃₂-aa₃₃-aa₃₄-aa₃₅-
aa₃₆-aa₃₇-Z

Formula II (SEQ. ID. NO. 1)

en donde:

Z es OH, N-R⁴-His o -NH-R³, en donde R³ es H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o

sin sustituir, o una cadena de PEG de menos de 10 Da; y R⁴ es un grupo acilo C₂-C₁₀, por ejemplo Ac o Bz;

aa₁ es His, N-R⁴-His, pGlu-His o N-R³-His;

aa₂ es Ser, D-Ser, Ala, Gly, Pro, MePro, Aib, Ac4c o Ac5c;

aa₃ es Gln o Cit;

aa₄ es Gly o D-Ala;

aa₅ es Thr o Ser;

5 aa₆ es Phe, Trp, 2FPhe, MePhe, 2FMePhe o Nal2;

aa₇ es Thr o Ser;

aa₈ es Ser o Asp;

10 aa₉ es Asp o Glu;

aa₁₀ es Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, Bip2EtMeO o U;

aa₁₁ está ausente o es Ser, Asn, Bip o U;

15 aa₁₂ está ausente o es Lys, Glu, Ser, Arg o U;

aa₁₃ está ausente o es Tyr, Gln, Cit o U;

20 aa₁₄ está ausente o es Leu, Met, Nle o U;

aa₁₅ está ausente o es Asp, Glu o U;

aa₁₆ está ausente o es Ser, Gly, Glu, Ala, Aib, Ac5c, Lys, Arg o U;

25 aa₁₇ está ausente o es Arg, hArg, Gln, Glu, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c, Lys o U;

aa₁₈ está ausente o es Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

30 aa₁₉ está ausente o es Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

aa₂₀ está ausente o es Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

aa₂₁ está ausente o es Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

35 aa₂₂ está ausente o es Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c o U

aa₂₃ está ausente o es Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

40 aa₂₄ está ausente o es Ala, Gln, Glu, Cit o U;

aa₂₅ está ausente o es Trp, Nal2 o U;

aa₂₆ está ausente o es Leu o U;

45 aa₂₇ está ausente o es Met, Val, Leu, Nle, Lys o U;

aa₂₈ está ausente o es Asn, Lys, Gln, Cit o U;

50 aa₂₉ está ausente o es Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

aa₃₀ está ausente o es Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, Arg o U;

aa₃₁ está ausente o es Arg, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

55 aa₃₂ está ausente o es Asn, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

aa₃₃ está ausente o es Arg, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

60 aa₃₄ está ausente o es Asn, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

aa₃₅ está ausente o es Asn, Aib, Ac4c, Ac5c o U;

aa₃₆ está ausente o es Ile, Aib, Ac4c, Ac5C o U;

65 aa₃₆ está ausente o es Ala, Aib, Ac4c, Ac5C o U;

aa₃₇ está ausente o es U;

5 U es un aminoácido natural o no natural que comprende un grupo funcional usado para la unión covalente al tensioactivo X;

en donde cualesquiera dos de aa₁-aa₃₇ se ciclan opcionalmente mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama; y

10 a condición de que uno, o al menos uno de aa₁₀ - aa₃₇, sea el aminoácido conector U unido covalentemente a X.

En realizaciones específicas, el aminoácido de unión U es un diaminoácido como Lys u Orn, X es un tensioactivo modificado de la clase de los 1-alkilglucósidos unidos a U, y Z es OH o -NH-R₂, en donde R³ es H o C₁-C₁₂; o una

15 En algunas realizaciones, el producto peptídico de la fórmula I-A tiene la estructura de la fórmula III-A:

aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀- aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-
aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉ -Z Fórmula III-A (SEQ. ID. NO. 2)

20 en donde:

Z es OH o -NH-R³, en donde R³ es H, o alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, o una cadena de PEG de menos de 10 Da;

25 aa₁ es His, N-Ac-His, pGlu-His o N-R³-His;

aa₂ es Ser, Ala, Gly, MePro, Aib, Ac4c o Ac5c;

30 aa₃ es Gln o Cit;

aa₄ es Gly o D-Ala;

35 aa₅ es Thr o Ser;

aa₆ es Phe, Trp, 2FPhe, MePhe, 2FMePhe o Nal₂;

aa₇ es Thr o Ser;

40 aa₈ es Ser o Asp;

aa₉ es Asp o Glu;

45 aa₁₀ es Tyr, Leu, Met, Nal₂, Bip, Bip2EtMeO o U(X);

aa₁₁ está ausente o es Ser, Asn, Bip o U(X);

aa₁₂ está ausente o es Lys, Glu, Ser, Arg o U(X);

50 aa₁₃ está ausente o es Tyr, Gln, Cit o U(X);

aa₁₄ está ausente o es Leu, Met, Nle o U(X);

55 aa₁₅ está ausente o es Asp, Glu o U(X);

aa₁₆ está ausente o es Ser, Gly, Glu, Ala, Aib, Ac5c, Lys, Arg o U(X);

aa₁₇ está ausente o es Arg, hArg, Gln, Glu, Lys, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

60 aa₁₈ está ausente o es Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₁₉ está ausente o es Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₂₀ está ausente o es Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₂₁ está ausente o es Asp, Glu, Leu, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₂₂ está ausente o es Phe, Trp, Nal2, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₂₃ está ausente o es Val, Ile, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₂₄ está ausente o es Ala, Gln, Glu, Cit o U(X);

aa₂₅ está ausente o es Trp, Nal2 o U(X);

aa₂₆ está ausente o es Leu o U(X);

aa₂₇ está ausente o es Met, Val, Leu, Nle, Lys o U(X);

aa₂₈ está ausente o es Asn, Lys, Gln o U(X);

aa₂₉ está ausente o es Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

en donde cualesquiera dos de aa₁-aa₂₉ se ciclan opcionalmente mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama; y

a condición de que uno, o al menos uno, de aa₁₀, aa_n, aa₁₂, aa₁₆, aa₁₇, aa₁₈, aa₁₉, aa₂₀, aa₂₁, aa₂₂, aa₂₃, aa₂₄, aa₂₅, aa₂₆, aa₂₇, aa₂₈ o aa₂₉ sea el aminoácido natural o no natural U unido covalentemente a X.

En algunas realizaciones, el producto peptídico de la fórmula I-A tiene la estructura de la fórmula III-A

aa₁-aa₂-aa₃-aa₄-aa₅-aa₆-aa₇-aa₈-aa₉-aa₁₀-aa₁₁-aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-aa₂₀-

aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃-aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-Z Fórmula III-A (SEQ. ID. NO. 2)

en donde:

Z es OH o -NH-R³, en donde R³ es H, o alquilo C₁-C₁₂ sustituido o sin sustituir, o una cadena de PEG de menos de 10 Da;

aa₁ es His;

aa₂ es Aib;

aa₃ es Gln;

aa₄ es Gly;

aa₅ es Thr;

aa₆ es Phe;

aa₇ es Thr;

aa₈ es Ser;

aa₉ es Asp;

aa₁₀ es Tyr, Glu, Lys o U(X);

aa₁₁ es Ser;

aa₁₂ es Lys o Glu;

aa₁₃ es Tyr;

aa₁₄ es Leu, Glu o Lys;

aa₁₅ es Asp;

aa₁₆ es Glu o Lys;

aa₁₇ es Gln, Glu o U(X);

5 aa₁₈ es Ala;

aa₁₉ es Ala;

aa₂₀ es Lys, Glu o U(X);

10 aa₂₁ es Glu;

aa₂₂ Phe;

15 aa₂₃ es Ile;

aa₂₄ es Gln, Glu o U(X);

aa₂₅ es Trp;

20 aa₂₆ es Leu;

aa₂₇ es Leu;

25 aa₂₈ es Glu o Gin;

aa₂₉ es Thr;

30 en donde aa₁₆ y aa₂₀, o aa₁₀ y aa₁₄, o aa₁₂ y aa₁₆ se ciclan opcionalmente mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama; y

a condición de que uno, o al menos uno, de aa₁₀, aa₁₇, aa₂₀ o aa₂₄ sea el aminoácido natural o no natural U unido covalentemente a X.

35 En algunas realizaciones, un producto peptídico descrito en el presente documento tiene la estructura de la fórmula III-B:

His₁-aa₂-aa₃-Gly₄-Thr₅-aa₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-aa₁₀-aa₁₁- aa₁₂-aa₁₃-aa₁₄-aa₁₅-aa₁₆-aa₁₇-aa₁₈-aa₁₉-
aa₂₀-aa₂₁-aa₂₂-aa₂₃- aa₂₄-aa₂₅-aa₂₆-aa₂₇-aa₂₈-aa₂₉-aa₃₀-Z

Fórmula III-B (SEQ. ID. NO. 3)

40 en donde:

Z es OH o -NH-R³, en donde R³ es H o sustituido o sin sustituir C₁-C₁₂ alquilo; o una cadena de PEG de menos de 10 Da;

45 aa₂ es Gly, MePro o Aib;

aa₃ es Gln o Cit;

aa₆ es Phe, 2FPhe, MePhe, 2FMePhe o Nal2;

50 aa₁₀ es Tyr, Nal2, Bip, Bip2EtMeO o U(X);

aa₁₁ está ausente o es Ser, Asn, Bip o U(X);

55 aa₁₂ está ausente o es Lys, Glu, Ser o U(X);

aa₁₃ está ausente o es Tyr, Gln, Cit o U(X);

aa₁₄ está ausente o es Leu, Nle o U(X);

60 aa₁₅ está ausente o es Asp, Glu o U(X);

aa₁₆ está ausente o es Ser, Gly, Glu, Ala, Aib, Lys, Arg o U(X);

aa₁₇ está ausente o es Arg, hArg, Gln, Glu, Lys, Cit, Aib o U(X);

5 aa₁₈ está ausente o es Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);

aa₁₉ está ausente o es Ala, Aib o U(X);

10 aa₂₀ está ausente o es Gln, Lys, Arg, Cit, Glu, Aib o U(X);

aa₂₁ está ausente o es Asp, Glu, Leu, Aib o U(X);

aa₂₂ está ausente o es Phe o U(X)

15 aa₂₃ está ausente o es Val, Ile, Aib o U(X);

aa₂₄ está ausente o es Ala, Gln o U(X);

aa₂₅ está ausente o es Trp o U(X);

20 aa₂₆ está ausente o es Leu o U(X);

aa₂₇ está ausente o es Met, Val, Leu, Nle, Lys o U(X);

25 aa₂₈ está ausente o es Asn, Gln, Cit o U(X);

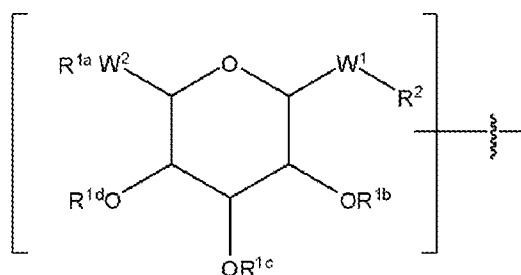
aa₂₉ está ausente o es Thr, Aib o U(X);

30 aa₃₀ está ausente o es Arg o U(X);

en donde cualesquiera dos de aa₁-aa₂₃ se ciclan opcionalmente mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama; y

35 a condición de que uno, o al menos uno, de aa₁₀, aa₁₁, aa₁₂, aa₁₆, aa₁₇, aa₁₈, aa₁₉, aa₂₀, aa₂₁, aa₂₂, aa₂₃, aa₂₄ o aa₂₈ sea el aminoácido natural o no natural U unido covalentemente a X.

En algunas realizaciones específicas de la fórmula III-A y fórmula III-B, X tiene la estructura:



Fórmula I

en donde:

R^{1a} es un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir;

45 R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son H;

W¹ es -(C=O)-NH-;

W² es -O-; y

50 R² es un enlace

En algunas de las realizaciones descritas anteriormente, R^{1a} es un grupo alquilo C₁-C₂₀, un grupo alquilo C₈-C₂₀, grupo alquilo C₁₂₋₁₈ o grupo alquilo C₁₄-C₁₈.

En algunas realizaciones de la fórmula III-B, U es cualquier aminoácido conector descrito en el presente documento. La Tabla 1 en la Figura 1, Tabla 2 en la Figura 2 y Tabla 3 en la Figura 3 ilustran ciertos ejemplos de péptidos que se unen covalentemente con tensioactivos como se describe en el presente documento.

5 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-aa₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃- Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu₁₆-U(X)₁₇- Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-aa₂₈-
Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 795)

en donde

10

aa₂ es Gly o Aib;

aa₂₈ es Asn o Gln.

15 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃- Leu₁₄-Asp₁₅-
aa₁₆- Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-aa₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂ -Ile₂₃-Lys(N-omega-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-
aa₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 796)

en donde

20

aa₁₆ y aa₂₀ son cada uno individualmente Lys o Glu y se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama;

y aa₂₈ es Asn o Gln;

25

X comprende un resto de glucuronilo preparado a partir de 1-alkil-beta-D-glucósidos, 1-alkil-beta-D-maltósidos, 1-alkil-beta-D-melibiósidis, o los alfa-glucósidos correspondientes, y similares, y donde alquilo es una cadena de alquilo C₈-C₂₀ lineal.

30 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃- Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu*₁₆- Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂ -Ile₂₃-Lys(N-omega-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-
Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 797)

en donde

35

aa₁₆ y aa₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama;

y X comprende un resto de glucuronilo preparado a partir de 1-alkil-beta-D-glucósidos, 1-alkil-beta-D-maltósidos, 1-alkil-beta-D-melibiósidis, o los alfa-glucósidos correspondientes, y similares, y donde alquilo es una cadena de alquilo C₈-C₂₀ lineal.

40

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃- Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-dodecil-beta-D-
glucuronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (SEQ. ID. NO. 601)

45

en donde

Glu*₁₆ y Lys*₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama.

50 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
 Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-tetradecil-beta-
 D-glucuronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 602**)

en donde

- 5 Lys*₁₆ y Lys*₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
 Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-hexadecil-beta-
 D-glucuronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 603**)

10

en donde

Glu*₁₆ y Lys*₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama.

- 15 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
 Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-octadecil-beta-
 D-glucuronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 604**).

en donde

20

Glu*₁₆ y Lys*₂₀ se ciclan mediante sus cadenas laterales para formar un enlace lactama.

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-
 Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-
 omega(1-octil-beta-D-melibiouonil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 630**).

25

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-
 Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-
 omega(1-dodecil-beta-D-melibiouonil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 631**).

30

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-
 Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-
 omega(1-tetradecil-beta-D-melibiouonil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 632**).

35

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-
 Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-
 omega(1-hexadecil-beta-D-melibiouonil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 633**).

40

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-
 Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-
 omega(1-octadecil-beta-D-melibiouonil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 634**).

45

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-
 Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-
 omega(1-hexadecil-alfa-D-melibiouonil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 805**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-
 Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-omega(1-tetradecil-alfa-D-melibiouonil))₁₇
 Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 819**).

50

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-
 Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu*₁₆-Lys(N-omega(1-hexadecil-alfa-D-
 melibiouonil))₁₇ Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 820**).

- 55 En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura:

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Lys(N-omega(1-octadecil-alfa-D-melibiouonil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 821**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Lys(N-omega(1-dodecil-alfa-D-melibiouonil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-dodecil-beta-D-glucouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1099**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Lys(N-omega(1-tetradecil-alfa-D-melibiouonil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-tetradecil-beta-D-glucouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1100**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Lys(N-omega(1-hexadecil-alfa-D-melibiouonil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-hexadecil-beta-D-glucouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1101**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Lys(N-omega(1-(13-carboxil-trideciloxi)beta-D-glucouronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1102**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloxi)beta-D-glucouronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1103**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloxi)beta-D-glucouronil))₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1104**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-(13-carboxil-trideciloxi)beta-D-glucouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1105**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-(15-carboxilpentadeciloxi)beta-D-glucouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1106**).

En algunas realizaciones de la fórmula I-A, III-A o III-B, el producto peptídico tiene la estructura: His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu^{*}₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega(1-(17-carboxilheptadeciloxi)beta-D-glucouronil))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂; (**SEQ. ID. NO. 1107**).

Dentro del alcance de las realizaciones presentadas en el presente documento están productos peptídicos de la fórmula I-A, fórmula III-A o fórmula III-B, en donde el producto peptídico comprende uno o más grupos tensioactivos (por ejemplo, grupo X que tiene la estructura de la fórmula I). En una realización, un producto peptídico de la fórmula I-A, fórmula III-A o fórmula III-B comprende un grupo tensioactivo. En otra realización, un producto peptídico de la fórmula I-A, fórmula III-A o fórmula III-B comprende dos grupos tensioactivos. En otra realización más, un producto peptídico de la fórmula I-A, fórmula III-A o fórmula III-B comprende tres grupos tensioactivos.

En el presente documento se reconoce la importancia de ciertas porciones de **SEQ. ID. NO. 1** para el tratamiento de afecciones asociadas a resistencia a la insulina y/o afecciones cardiovasculares. Por consiguiente, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de diabetes en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₇ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

En una realización adicional, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de diabetes en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₈ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

En otra realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de diabetes en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₉ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

En otra realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de diabetes en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₂₀ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

- 5 En una realización adicional, la administración de dicho análogo de glucagón descrito anteriormente causa la pérdida de peso.

En el presente documento se reconoce la importancia de ciertas porciones de **SEQ. ID. NO. 1** para el tratamiento de afecciones asociadas a resistencia a la insulina y/o afecciones cardiovasculares. Por consiguiente, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de diabetes en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₇ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

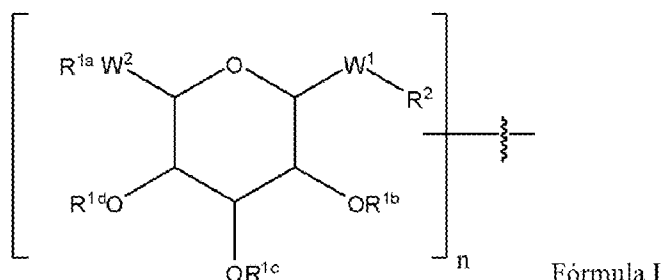
15 En una realización adicional, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de diabetes en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₈ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

En otra realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de diabetes en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₉ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

En otra realización, en el presente documento se proporciona un método de tratamiento de diabetes en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₂₀ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

25 En una realización adicional, la administración de dicho análogo de glucagón descrito anteriormente causa la pérdida de peso.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, dicho análogo de glucagón se modifica con un tensioactivo X de la fórmula I:



en donde:

35 R^{1a} es independientemente, en cada aparición, un enlace, H, un sacárido, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir, o un resto que contiene un núcleo de esteroide;

40 R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} son cada uno, independientemente en cada aparición, un enlace, H, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir;

45 W¹ es independientemente, en cada aparición, -CH₂-, -CH₂-O-, -(C=O), -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH- o -CH₂-S-;

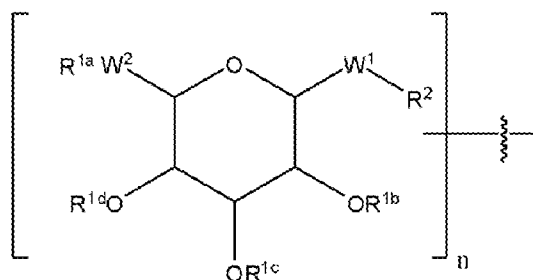
W² es -O-, -CH₂- o -S-;

50 R² es independientemente, en cada aparición, un enlace a U, H, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir, -NH-, -S-, -triazolo-, -NH(C=O)-CH₂-, -(CH₂)_m-maleimida-;

n es 1, 2 o 3; y

55 m es un número entero de 1-10.

En una realización específica, dicho análogo de glucagón se modifica con un tensioactivo, X que tiene la estructura:



Fórmula I

en donde:

R^{1a} es un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir;

R^{1b}, R^{1c} y R^{1d} son H;

W¹ es -(C=O)-NH-;

W² es -O-; y

R² es un enlace

En algunas de las realizaciones descritas anteriormente, R^{1a} es un grupo alquilo C₁-C₂₀, un grupo alquilo C₈-C₂₀, grupo alquilo C₁₂-C₁₈ o grupo alquilo C₁₄-C₁₈.

En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, un enlace, H, un grupo saliente, un grupo protector, o un aminoácido natural o no natural protegido reversiblemente. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, un enlace. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, H. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, un grupo saliente. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, un grupo protector. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, un aminoácido natural o no natural protegido reversiblemente. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, -NH-. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, -S-. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, -triazolo-. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, -NH-(C=O)-CH₂-. En algunas realizaciones, R² es independientemente, en cada aparición, -(CH₂)_m-maleimida-.

En algunas realizaciones descritas anteriormente y en el presente documento, R^{1a} es un sacárido. En algunas realizaciones, el sacárido es una galactosa. En ciertas realizaciones, el sacárido es una galactosa unida en alfa. En otras realizaciones, el sacárido es galactopiranososa unida en alfa, galactopiranososa unida en beta, galactofuranosa unida en alfa o galactofuranosa unida en beta.

Como se usa en el presente documento, el término diabetes incluye diabetes tanto de tipo 1 como de tipo 2. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de cualquier compuesto descrito en el presente documento que incluye compuestos de la fórmula II, III-A y/o III-B, y/o compuestos descritos en la Tabla 1 de la Figura 1, Tabla 2 de la Figura 2 y Tabla 3 de la Figura 3 a un individuo que padece diabetes de tipo 1. En algunas otras realizaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de cualquier compuesto descrito en el presente documento que incluye compuestos de la fórmula II, III-A, y/o III-B, y/o compuestos descritos en la Tabla 1 de la Figura 1, Tabla 2 de la Figura 2 y Tabla 3 de la Figura 3 a un individuo que padece diabetes de tipo 2.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₇ de SEQ. ID. NO. 1 al individuo que lo necesita.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₈ de SEQ. ID. NO. 1 al individuo que lo necesita.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₉ de SEQ. ID. NO. 1 al individuo que lo necesita.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₂₀ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

En algunos casos para las realizaciones descritas anteriormente, dicho análogo de glucagón se administra cuando la enfermedad cardiovascular está asociada con un episodio isquémico.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₇ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

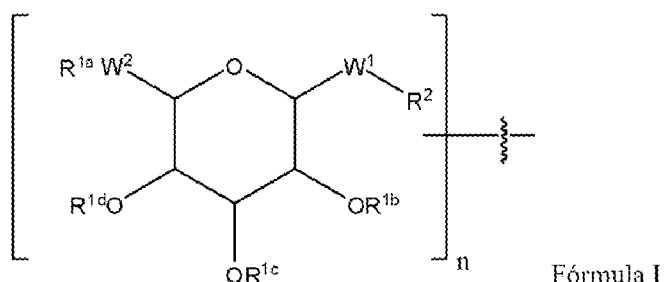
En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₈ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₁₉ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

En el presente documento también se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad cardiovascular en un individuo que lo necesita que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo del glucagón que comprende los residuos de aminoácidos aa₁-aa₂₀ de **SEQ. ID. NO. 1** al individuo que lo necesita.

En algunos casos para las realizaciones descritas anteriormente, dicho análogo de glucagón se administra cuando la enfermedad cardiovascular está asociada con un episodio isquémico.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, dicho análogo de glucagón se modifica con un tensioactivo X de la fórmula I:



en donde:

R^{1a} es independientemente, en cada aparición, un enlace, H, un sacárido, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir, o un resto que contiene un núcleo de esteroide;

R^{1b}, R^{1c}, y R^{1d} son cada uno, independientemente en cada aparición, un enlace, H, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir;

W¹ es independientemente, en cada aparición, -CH₂-, -CH₂-O-, -(C=O), -(C=O)-O-, -(C=O)-NH-, -(C=S)-, -(C=S)-NH- o -CH₂-S-;

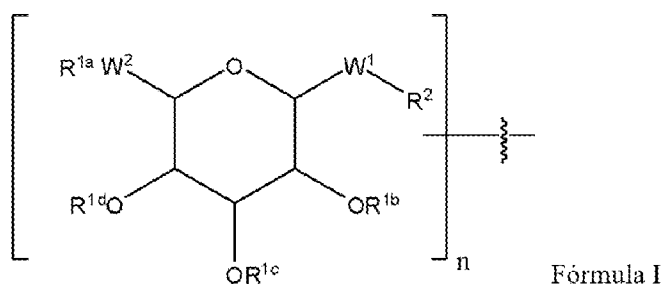
W² es -O-, -CH₂- o -S-;

R² es independientemente, en cada aparición, un enlace a U, H, un grupo alquilo C₁-C₃₀ sustituido o sin sustituir, un grupo alcoxiarilo sustituido o sin sustituir, o un grupo aralquilo sustituido o sin sustituir, -NH-, -S-, -triazolo-, -NH(C=O)-CH₂-, -(CH₂)_m-maleimida-;

n es 1, 2 o 3; y

m es 1-10.

En una realización específica, dicho análogo de glucagón se modifica con un tensioactivo, X que tiene la estructura:



en donde:

5 R^{1a} es un grupo alquilo C_1 - C_{30} sustituido o sin sustituir;

R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} son H;

10 W^1 es $-(C=O)-NH-$;

W^2 es $-O-$; y

R^2 es un enlace

15 En algunas de las realizaciones descritas anteriormente, R^{1a} es un grupo alquilo C_1 - C_{20} , un grupo alquilo C_8 - C_{20} , grupo alquilo C_{12} - C_{18} o grupo alquilo C_{14} - C_{18} .

En algunas realizaciones descritas anteriormente y en el presente documento, R^{1a} es un sacárido. En algunas realizaciones, el sacárido es una galactosa. En ciertas realizaciones, el sacárido es una galactosa unida en alfa. En otras realizaciones, el sacárido es galactopiranososa unida en alfa, galactopiranososa unida en beta, galactofuranosa unida en alfa o galactofuranosa unida en beta.

Las modificaciones en el extremo amino o carboxilo se pueden introducir opcionalmente en los péptidos (por ejemplo, glucagón o GLP-1) (Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399 - 4418). Por ejemplo, los péptidos pueden estar truncados o acilados en el extremo N para dar péptidos análogos que presentan baja eficacia, actividad de agonista y antagonista parcial, como se ha observado para algunos péptidos (Gourlet, P., et al. (1998) Eur J Pharmacol 354: 105-111, Gozes, I. y Furman, S. (2003) Curr Pharm Des 9: 483-494). Por ejemplo, la delección de los primeros 6 residuos de bPTH da análogos antagonistas (Mahaffey, J.E., et al. (1979) J Biol Chem 254: 6496-6498; Goldman, M.E., et al. (1988) Endocrinology 123: 2597-2599) y una operación similar en los péptidos descritos en el presente documento genera potentes análogos antagonistas. Otras modificaciones al extremo N de los péptidos, tales como delecciones o incorporación de D-aminoácidos, tales como D-Phe, también puede dar agonistas o antagonistas potentes y de acción prolongada cuando se sustituyen con las modificaciones descritas en el presente documento, tales como alquilglucósidos de cadena larga. Dichos agonistas y antagonistas también tienen utilidad comercial y están dentro del alcance de las realizaciones contempladas descritas en el presente documento.

También se contempla dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento tensioactivos unidos covalentemente a análogos de péptido, en donde el péptido nativo se modifica por acetilación, acilación, PEGilación, ADP-ribosilación, amidación, unión covalente de un lípido o derivado de lípido, unión covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de enlaces disulfuros, desmetilación, formación de reticulación covalente, formación de cisteína, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glucosilación, formación de anclajes de GPI, hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, glucosilación, unión a lípidos, sulfatación, gamma-carboxilación de residuos de ácido glutámico, hidroxilación y ADP-ribosilación, selenoilación, sulfatación, adición mediada por ARN de transferencia de aminoácidos a proteínas, tales como arginilación, y ubiquitinación. Véanse, por ejemplo, (Nestor, J.J., Jr. (2007) Comprehensive Medicinal Chemistry II 2: 573-601, Nestor, J.J., Jr. (2009) Current Medicinal Chemistry 16: 4399 - 4418, Creighton, T.E. (1993), Wold, F. (1983) Posttranslational Covalent Modification of Proteins 1-12, Seifter, S. y England, S. (1990) Methods Enzymol 182: 626-646, Rattan, S.I., et al. (1992) Ann N Y Acad Sci 663: 48-62). También se contempla dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento péptidos que son ramificados o cíclicos, con o sin ramificación. Los péptidos cíclicos, ramificados y circulares ramificados resultan de procesos naturales postraduccionales y también se preparan por métodos de síntesis adecuados. En algunas realizaciones, cualquier producto peptídico descrito en el presente documento comprende un análogo de péptido descrito anteriormente que entonces se une covalentemente a un resto tensioactivo de alquilglucósido.

También se contempla dentro del alcance de las realizaciones presentadas en el presente documento cadenas de péptidos sustituidas en una posición adecuada por la sustitución de los análogos reivindicados en el presente documento por acilación en un aminoácido conector, en, por ejemplo, la posición ϵ de Lys, con ácidos grasos tales como ácidos octanoico, decanoico, dodecanoico, tetradecanoico, hexadecanoico, octadecanoico, 3-fenilpropanoico y

similares, con cadenas de alquilo saturado o insaturado (Zhang, L. y Bulaj, G. (2012) Curr Med Chem 19: 1602-1618). Similarmente, dicha acilación se puede unir a un espaciador, tal como ácido glutámico unido en gamma o en un ácido glutámico unido en gamma adicional unido a una cadena de "mini-PEG", tal como ácido 9-amino-4,7-dioxanonanoico (DiMarchi, R.D. y Ward, B.P. (2012), solicitud de patente de EE. UU. US2012/0238493). Ejemplos ilustrativos no limitantes de dichos análogos son:

His₁-Gly₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu₁₆-Lys(N-épsilon-dodecanoil)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-
Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 785)

His₁-Gly₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu₁₆-Lys(N-épsilon-hexadecanoil)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-
Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 786)

His₁-Gly₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu₁₆-Lys(N-épsilon-octadecanoil)₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Ala₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-
Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 787)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
ciclo(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-épsilon-hexadecanoil)₂₄-Trp₂₅-
Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 788)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
ciclo(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-épsilon(N-alfa-octadecanoil)-
gamma-glutamyl)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 789)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
ciclo(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-épsilon(N-alfa-hexadecanoil)-
gamma-glutamyl)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 790)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
ciclo(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-épsilon(N-alfa-
octadecanoil(N9-gamma-glutamyl(9-amino-4,7-dioxanonanoil))))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-
Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 791)

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
ciclo(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-épsilon(N-alfa-
hexadecanoil(N9-gamma-glutamyl(9-amino-4,7-dioxanonanoil))))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-
Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 792), y similares.

En realizaciones adicionales, una cadena de péptido se sustituye opcionalmente en una posición adecuada por reacción en un aminoácido conector, por ejemplo el sulfhidrilo de Cys, con un espaciador y un resto hidrófobo, tal como un núcleo esteroideo, por ejemplo un resto colesterol. En algunas de dichas realizaciones, el péptido modificado comprende además una o más cadenas de PEG. Los ejemplos no limitantes de dichas moléculas son:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
ciclo(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Cys(S-(3-(PEG4-aminoetilacetamida-
colesterol))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂, (SEQ. ID. NO. 793)

His₁-Gly₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
ciclo(Glu₁₆-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀)-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Cys(S-(3-(PEG4-aminoetilacetamida-
colesterol)))₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂. (SEQ. ID. NO. 794), y similares.

Aparte de los veinte aminoácidos estándar, existen un gran número de "aminoácidos no estándar" o aminoácidos no naturales que son conocidos en la técnica y que se pueden incorporar en los compuestos descritos en el presente documento, como se ha descrito anteriormente. Otros aminoácidos no estándar se modifican con cadenas laterales reactivas para la conjugación (Gauthier, M.A. y Klok, H.A. (2008) Chem Commun (Camb) 2591-2611; de Graaf, A.J., et al. (2009) Bioconjug Chem 20: 1281-1295). En un enfoque, un par de ARNt/ ARNt sintetasa evolucionada se codifica en el plásmido de expresión por el codón supresor ámbar (Deiters, A, et al. (2004). Bio-org. Med. Chem. Lett. 14, 5743-5). Por ejemplo, se incorporó p-azidofenilalanina en péptidos y luego se hicieron reaccionar con un tensioactivo funcionalizado, o un polímero de PEG que tiene un resto de acetileno en presencia de un agente reductor e iones cobre para facilitar una reacción orgánica conocida como "cicloadición de Huisgen [3+2]". Una secuencia de reacción similar usando los reactivos descritos en el presente documento que contienen un alquilglucósido modificado con acetileno o glucósido modificado con PEG dará como resultado péptidos PEGilados o modificados con alquilglucósido. Para péptidos de menos de aproximadamente 50 residuos, se usa síntesis estándar en fase sólida para la incorporación de dichos residuos reactivos de aminoácidos en la posición deseada en la cadena. Dichos péptidos y/o proteínas modificados con tensioactivo ofrecen un espectro diferente de propiedades farmacológicas y medicinales a los péptidos modificados por incorporación de PEG solo.

El experto apreciará que son posibles numerosas permutaciones de los análogos de péptido y, a condición de que una secuencia de aminoácidos tenga un resto de tensioactivo incorporado, poseerá los atributos deseables de productos peptídicos modificados con tensioactivo descritos en el presente documento.

Ciertas definiciones

Como se usa en la memoria descriptiva, "un" o "una" significa uno o más. Como se usa en la(s) reivindicación (reivindicaciones), cuando se usa junto con la palabra "que comprende," las palabras "un" o "una" significan uno o más. Como se usa en el presente documento, "otro" significa al menos un segundo o más.

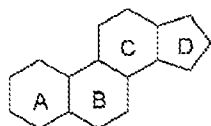
Como se usa en el presente documento, las abreviaturas unilíteras y trílteras para los diversos aminoácidos comunes son como se recomiendan en Pure Appl. Chem. 31, 639-645 (1972) y 40, 277-290 (1974) y cumplen 37 CFR § 1.822 (55 FR 18245, 1 de mayo de 1990). Las abreviaturas representan L-aminoácidos a menos que se designe de otro modo como D o DL. Ciertos aminoácidos, tanto naturales como no naturales, son quirales, por ejemplo, glicina, Cα-dietilglicina (Deg), ácido α-amino-isobutírico (Aib), ácido 1-aminociclobutano-1-carboxílico (Ac4c), ácido 1-aminociclopentano-1-carboxílico (Ac5c), ácido 1-aminociclohexano-1-carboxílico (Ac6c). Los análogos de glutamina incluyen citrulina (Cit). Todas las secuencias de péptidos se presentan con el aminoácido aminoterminal en la izquierda y el ácido carboxiaminoterminal en la derecha. C-alfa-metilprolina (MePro) se puede usar para restringir el enlace peptídico como puede C-alfa-metilfenilalanina (MePhe), 2-fluorofenilalanina (2FPhe), C-alfa-metil-2-fluorofenilalanina (2FMePhe) y C-alfa-metil-lisina (MeLys). Se pueden sustituir aminoácidos aromáticos no naturales adicionales, tales como 2-naftilalanina (Nal2), bifenilalanina (Bip), 2-etil-4'-metoxibifenilalanina (Bip2EtMeO) y pueden dar aumentos de potencia.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático. Referencia a un grupo alquilo incluye "alquilo saturado" y/o "alquilo insaturado". El grupo alquilo, tanto saturado como insaturado, incluye grupos ramificados, de cadena lineal o cíclicos. Un grupo alquilo "sustituido" está sustituido con uno o más grupos adicionales. En ciertas realizaciones, el uno o más grupos adicionales se selecciona individual e independientemente de amida, éster, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, éster, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halógeno, alcoilo, alcoilo, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, haloalquilo, haloalcoxi, fluoroalquilo, amino, alquil-amino, dialquil-amino, amido, oxo, producto natural hidrófobo, tal como un esteroide, una cadena de aralquilo (incluyendo alcoxiarilo), cadena de alquilo que contiene un resto, o similares. En algunas realizaciones, un grupo alquilo está unido en la posición Na de un residuo (por ejemplo, Tyr o Dmt) en un péptido. Esta clase se denomina N-alquilo y comprende grupos alquilo lineales o ramificados de C₁-C₁₀, o un grupo alquilo sustituido con arilo, tal como bencilo, feniletilo y similares. En algunas realizaciones, un resto alquilo es un grupo 1-alquilo que está en el enlace glucosídico (normalmente a la posición 1 de, por ejemplo, glucosa) con respecto al resto de sacárido. Dicho grupo 1-alquilo es un grupo alquilo C₁-C₃₀.

Un grupo "arilo" se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo descritos en el presente documento incluyen anillos que tienen cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo se sustituyen opcionalmente con sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo, acilo, alcoxi, alquiltio, sulfonilo, dialquil-amino, ésteres carboxílicos, ciano o similares. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo y naftalenilo.

El término "acilo" se refiere a una cadena de acilo C₁-C₂₀. Esta cadena puede comprender una cadena alifática lineal, una cadena alifática ramificada, una cadena que contiene un resto alquilo cíclico, un producto natural hidrófobo, tal como un esteroide, una cadena de aralquilo o una cadena de alquilo que contiene un resto acilo.

- 5 El término "núcleo esteroideo" se refiere al núcleo de esteroides que comprenden una disposición de cuatro anillos condensados designados A, B, C y D como se muestra a continuación:



- 10 Ejemplos de restos que contienen núcleos esteroides incluyen, y no se limitan a, colesterol y similares.

Como se usa en el presente documento, una "composición terapéutica" puede comprender una mezcla con un vehículo o excipiente acuoso u orgánico, y puede combinarse, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos usuales para comprimidos, pellas, cápsulas, liofilizados, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones u otra forma adecuada para su uso. Los vehículos, además de los desvelados anteriormente, pueden incluir alginato, colágeno, glucosa, lactosa, manosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos, y otros vehículos adecuados para su uso en la fabricación de preparados, en forma sólida, semisólida o líquida. Además, se pueden usar agentes auxiliares estabilizantes, espesantes o colorantes, por ejemplo, un agente estabilizante seco, tal como triulosa.

Como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "vehículo terapéutico eficaz" es acuoso o no acuoso (sólido), por ejemplo alcohólico u oleaginoso, o una mezcla de los mismos, y puede contener un tensioactivo, emoliente, lubricante, estabilizador, colorante, perfume, conservante, ácido o base para el ajuste de pH, un disolvente, emulsionante, gelificante, hidratante, estabilizador, humectante, agente de liberación prolongada, humectante u otro componente incluido comúnmente en una forma particular de composición farmacéutica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, disoluciones acuosas, tales como agua o solución salina tamponada fisiológicamente u otros disolventes o vehículos, tales como glicoles, glicerol y aceites, tales como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener compuestos aceptables fisiológicamente que actúan, por ejemplo, para estabilizar o para aumentar la absorción de un inhibidor específico, por ejemplo, hidratos de carbono, tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizadores o excipientes.

Como se usa en el presente documento, una cantidad "resensibilizadora a la insulina" de un producto peptídico es una cantidad que aumenta la respuesta del cuerpo a insulina administrada endógena o exógenamente, normalmente mientras se reduce el peso corporal, en un individuo que lo necesita como se demuestra, por ejemplo, por una prueba de exposición a glucosa oral o prueba de pinzamiento normoglucémico.

Las composiciones farmacéuticas también pueden contener otras sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales "sustancias" incluyen, pero no se limitan a, agentes de ajuste del pH y de tamponamiento, agentes de ajuste de la tonicidad y similares, por ejemplo, acetato sódico, lactato de sodio, cloruro sódico, cloruro de potasio, cloruro de calcio, etc. Además, la suspensión de péptido, o variante de la misma, puede incluir agentes protectores de los lípidos que protegen los lípidos de los daños por radicales libres y peroxidativos por lípidos durante el almacenamiento. Son adecuados los extintores de radicales libres lipófilos, tales como alfa-tocoferol y quelantes específicos del hierro solubles en agua, tales como ferrioxamina.

Como se usa en el presente documento, un "tensioactivo" es un agente activo en la superficie que modifica la tensión interfacial del agua. Normalmente, los tensioactivos tienen un grupo lipófilo y uno hidrófilo o región en la molécula. Ampliamente, el grupo incluye jabones, detergentes, emulsionantes, dispersantes y humectantes, y varios grupos de antisépticos. Más específicamente, los tensioactivos incluyen esteariltriethanolamina, laurilsulfato de sodio, taurocolato de sodio, ácido laurilaminopropiónico, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y monoestearato de glicerina; y polímeros hidrófilos, tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polietilenglicol (PEG), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa o alquilglucósidos. En algunas realizaciones, un tensioactivo es un tensioactivo no iónico (por ejemplo, un tensioactivo de alquilglucósido). En algunas realizaciones, un tensioactivo es un tensioactivo iónico.

Como se usa en el presente documento, "alquilglucósido" se refiere a cualquier azúcar unido por un enlace a cualquier alquilo hidrófobo, como se conoce en la técnica. El alquilo hidrófobo se puede elegir de cualquier tamaño deseado, dependiendo de la hidrofobia deseada y la hidrofilia del resto de sacárido. En un aspecto, el intervalo de cadenas de alquilo es desde 1 hasta 30 átomos de carbono; o desde 6 hasta 16 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "sacárido" incluye monosacáridos, oligosacáridos o polisacáridos en forma de cadena lineal o anillo. Los oligosacáridos son sacáridos que tienen dos o más residuos de monosacárido. Algunos ejemplos de los muchos sacáridos posibles adecuados para su uso en forma funcionalizada incluyen glucosa, galactosa, maltosa, maltotriosa, maltotetraosa, sacarosa, trehalosa o similares.

Como se usa en el presente documento, los "ésteres de sacarosa" son ésteres de sacarosa de ácidos grasos. Los ésteres de sacarosa pueden adoptar muchas formas debido a los ocho grupos hidroxilo en la sacarosa disponibles para reacción y los muchos grupos ácido graso, desde acetato hasta las grasas más grandes y más voluminosas que se pueden hacer reaccionar con la sacarosa. Esta flexibilidad significa que pueden confeccionarse muchos productos y funcionalidades, basándose en el resto de ácido graso usado. Los ésteres de sacarosa tienen usos alimentarios y no alimentarios, especialmente como tensioactivos y emulsionantes, con cada vez más aplicaciones en productos farmacéuticos, cosméticos, detergentes y aditivos alimentarios. Son biodegradables, no tóxicos y suaves para la piel.

Como se usa en el presente documento, un alquilglucósido "adecuado" significa uno que es no tóxico y no iónico. En algunos casos, un alquilglucósido adecuado reduce la inmunogenicidad o agregación y aumenta la biodisponibilidad de un compuesto cuando se administra con el compuesto por las vías ocular, nasal, nasolacrimal, sublingual, yugal, inhalación o por vías de inyección, tales como las vías subcutánea, intramuscular o intravenosa.

Un "aminoácido conector" es cualquier aminoácido natural o no natural que comprende un grupo funcional reactivo (de Graaf, A.J., et al. (2009) Bioconjug Chem 20: 1281-1295) que se usa para el enlace covalente con un tensioactivo funcionalizado. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones, un aminoácido conector es Lys, u Orn que tiene un grupo funcional reactivo $-NH_2$; o Cys, que tiene un grupo funcional reactivo $-SH$; o Asp o Glu, que tiene un grupo funcional reactivo $-C(=O)-OH$. A modo de ejemplo, en algunas otras realizaciones, un aminoácido conector es cualquier aminoácido que tiene un grupo funcional reactivo, tal como $-OH$, $-N_3$, haloacetilo o un grupo acetilénico que se usa para la formación de un enlace covalente con un tensioactivo funcionalizado adecuadamente.

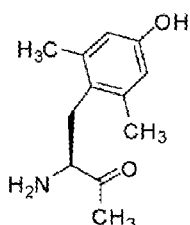
Como se usa en el presente documento, un "tensioactivo funcionalizado" es un tensioactivo que comprende un grupo reactivo adecuado para un enlace covalente con un aminoácido conector. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones, un tensioactivo funcionalizado comprende un grupo ácido carboxílico (por ejemplo, en la posición 6 de un monosacárido) como el grupo reactivo adecuado para el enlace covalente con un aminoácido conector. A modo de ejemplo, en algunas realizaciones, un tensioactivo funcionalizado comprende un grupo $-NH_2$, un grupo $-N_3$, un grupo acetilénico, un grupo haloacetilo, un grupo $-O-NH_2$ o un grupo $-(CH_2)_m$ -maleimida, por ejemplo, en la posición 6 de un monosacárido (como se muestra en el Esquema 6), que permite el enlace covalente con un aminoácido conector adecuado. En algunas realizaciones, un tensioactivo funcionalizado es un compuesto de la fórmula II como se describe en el presente documento. Opcionalmente, en algunas realizaciones específicas, un tensioactivo funcionalizado comprende un aminoácido conector unido covalentemente; el péptido modificado con tensioactivo se forma entonces por adición secuencial de uno o más aminoácidos al aminoácido conector.

Como se usa en el presente documento, el término "péptido" es cualquier péptido que comprende dos o más aminoácidos. El término péptido incluye polipéptidos, péptidos cortos (por ejemplo, péptidos que comprenden entre 2-14 aminoácidos), péptidos de longitud media (15-50) o péptidos de cadena larga (por ejemplo, proteínas). Los términos péptido, polipéptido, péptido de longitud media y proteína se pueden usar indistintamente en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se interpreta que el término "péptido" significa un polímero compuesto de residuos de aminoácidos, variantes estructurales relacionadas que existen de forma natural y análogos sintéticos que no existen de forma natural de los mismos unidos mediante enlaces peptídicos, variantes estructurales relacionadas que existen de forma natural y análogos naturales sintéticos que no existen de forma natural de los mismos. Los péptidos sintéticos se pueden sintetizar, por ejemplo, usando un sintetizador de péptidos automatizado.

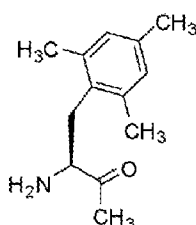
Los péptidos pueden contener aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos codificados por gen. "Péptido(s)" incluyen los modificados ya sea por procesos naturales, tales como procesamiento y otras modificaciones postraduccionales, pero también por técnicas de modificación química. Dichas modificaciones se describen bien en los textos básicos y en monografías más detalladas, y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Se apreciará que en algunas realizaciones, el mismo tipo de modificación está presente al mismo grado o grado variable en varios sitios en un péptido dado. Por tanto, un péptido dado, en algunas realizaciones, contiene más de un tipo de modificaciones. Las modificaciones ocurren en cualquier parte en un péptido, que incluye el esqueleto de péptido, las cadenas laterales de aminoácido y los extremos amino o carboxilo.

El término péptido incluye péptidos o proteínas que comprenden aminoácidos naturales y no naturales o análogos de aminoácidos naturales. Como se usa en el presente documento, los "análogos" de péptido y/o proteína comprenden aminoácidos no naturales basados en aminoácidos naturales, tales como análogos de tirosina, que incluye tirosinas para-sustituidas, tirosinas orto-sustituidas y tirosinas meta-sustituidas, en donde el sustituyente en la tirosina comprende un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo amino, una hidracina, una hidroxiamina, un grupo tiol, un grupo carboxi, un grupo metilo, un grupo isopropilo, un hidrocarburo C_2-C_{20} de cadena lineal o ramificada, un hidrocarburo saturado o insaturado, un grupo O-metilo, un grupo poliéter, un halógeno, un grupo nitro, o similares. Los ejemplos de análogos de Tyr incluyen 2,4-dimetil-tirosina (Dmt), 2,4-dietil-tirosina, O-4-alil-tirosina, 4-propil-tirosina, C α -metil-tirosina y similares. Los ejemplos de análogos de lisina incluyen ornitina (Om), homo-lisina, C α -metil-lisina

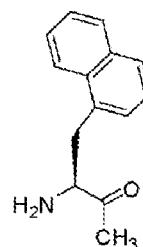
(CMelys), y similares. Los ejemplos de análogos de fenilalanina incluyen, pero no se limitan a, fenilalaninas meta-sustituidas, en donde el sustituyente comprende un grupo metoxi, un grupo alquilo C₁-C₂₀, por ejemplo un grupo metilo, un grupo alilo, un grupo acetilo, o similares. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, 2,4,6-trimetil-L-fenilalanina (Tmt), O-metil- tirosina, 3-(2-naftil)alanina (Nal(2)), 3-(1-naftil)alanina (Nal(1)), 3-metil-fenilalanina, ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (Tic), fenilalaninas fluoradas, isopropil-fenilalanina, p-azidofenilalanina, p-acil-fenilalanina, p-benzoil-fenilalanina, p-yodo-fenilalanina, p-bromofenilalanina, p-amino-fenilalanina e isopropil-fenilalanina, y similares. Otros aminoácidos no estándar o no naturales usados en el diseño de análogos de péptidos incluyen y no se limitan a aminoácidos C-alfa-disustituidos, tales como Aib, α-dietilglicina (Deg), ácido aminociclopentano-1-carboxílico (Ac5c) y similares. Dichos aminoácidos conducen frecuentemente a una estructura restringida, frecuentemente sesgada hacia una estructura helicoidal alfa (Kaul, R. y Balaram, P. (1999) Bioorg Med Chem 7: 105-117). Los ejemplos adicionales de dichos aminoácidos no naturales útiles en el diseño de análogos son homo-arginina (Har), y similares. La sustitución de enlaces amida reducidos en ciertos casos conduce a mejorar la protección de la destrucción enzimática o alterar la unión al receptor. A modo de ejemplo, la incorporación de una unidad de dipéptido Tic-Phe con un enlace amida reducido entre los residuos (designados Tic-Ψ[CH₂-NH]-Ψ-Phe) reduce la degradación enzimática. Por consiguiente, también se contempla dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento tensioactivos unidos covalentemente a péptidos que comprenden aminoácidos modificados y/o análogos de péptido descritos anteriormente. Ciertos aminoácidos no naturales se muestran a continuación.



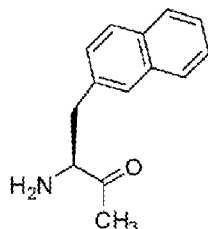
2,6-dimetil-L-tirosina
(Dmt)



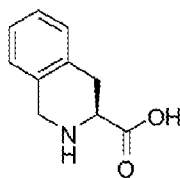
2,4,6-trimetil-L-fenilalanina
(Tmt)



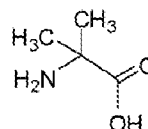
2-(1-naftil-L-alanina
(Nal(1))



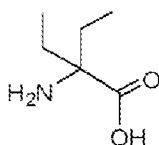
2-(2-naftil-L-alanina
(Nal(2))



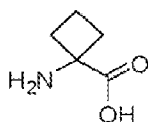
ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinilín-
3-carboxílico
(Tic)



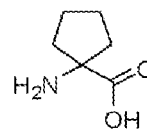
ácido alfa-aminoisobutírico
(Aib)



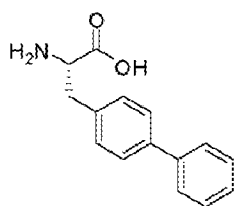
2,2-dietilglicina
(Deg)



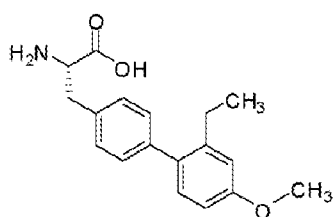
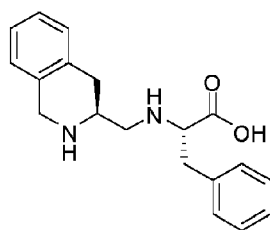
ácido 2-aminociclobutano-1-
carboxílico
(Ac4c)



ácido aminociclopentano-1-
carboxílico
(Ac5c)



2-L-bifenil-alanina (Bip)

2-L-(2'-etil-4'-metoxi)-
bifenil-alanina
(Bip2EtMeO)

(Tic-Ψ[CH2-NH]-Ψ-Phe)

5 Como se usa en el presente documento, se interpreta que el término "variante" significa un péptido que se diferencia de un péptido de referencia, pero retiene propiedades esenciales. Una variante típica de un péptido se diferencia en la secuencia de aminoácidos de otro péptido de referencia. En general, las diferencias están limitadas de manera que las secuencias del péptido de referencia y de la variante sean estrechamente similares en general y, en muchas regiones, idénticas. Un péptido variante y de referencia se pueden diferenciar en la secuencia de aminoácidos por una o más sustituciones, adiciones, deleciones en cualquier combinación. Un residuo de aminoácido sustituido o insertado puede o puede no ser uno codificado por el código genético. Las variantes de péptidos que no existen de forma natural se pueden preparar por técnicas de mutagénesis, por síntesis directa y por otros métodos recombinantes adecuados.

Métodos

15 En el presente documento se proporciona, en algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento para su uso en métodos para la prevención y/o el tratamiento de afecciones asociadas a una disminución en la sensibilidad a la insulina que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) a individuos que lo necesitan. En algunas realizaciones, las condiciones caracterizadas por disminuciones en la sensibilidad a la insulina incluyen, y no se limitan a, síndrome metabólico, resistencia a la insulina relacionada con la obesidad, hipertensión, inflamación sistémica asociada a elevada proteína C reactiva, diabetes o similares.

25 En el presente documento también se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento para su uso en métodos para el tratamiento de resistencia a la insulina que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) a individuos que lo necesitan. En algunas realizaciones, la resistencia a la insulina está asociada con el síndrome metabólico (síndrome X) y/o la diabetes.

35 En el presente documento se proporciona además una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento para su uso en métodos para estimular la resensitización del cuerpo a la insulina que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) a individuos que lo necesitan.

40 En aún otras realizaciones, en el presente documento se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento para su uso en métodos para aumentar la sensibilidad a la insulina a través de la pérdida de peso, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B y en la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 y la Tabla 3 de la Figura 3) a individuos que lo necesitan.

45 En el presente documento también se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de

diabetes o prediabetes que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito anteriormente y en el presente documento y en la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 y la Tabla 3 de la Figura 3 a un individuo que lo necesita.

En el presente documento se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento o retraso de la progresión o aparición de afecciones seleccionadas de diabetes, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, síndrome metabólico, complicaciones diabéticas, niveles elevados en sangre de ácidos grasos libres o glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, aterosclerosis, síndrome cardiovascular agudo, infarto, reperfusión isquémica, hipertensión, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito en el presente documento y en la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 y la Tabla 3 de la Figura 3 a un individuo que lo necesita. En una realización adicional, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de retrasos de la cicatrización que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito en el presente documento y en la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 y la Tabla 3 de la Figura 3 a un individuo que lo necesita.

En una realización, dicha afección que se va a tratar es diabetes. En una realización, dicha condición que se va a tratar es resistencia a la insulina. En una realización, dicha afección que se va a tratar es síndrome metabólico. En una realización, dicha cantidad eficaz de dicho péptido es desde aproximadamente 0,1 µg/kg/día hasta aproximadamente 100,0 µg/kg/día.

En una realización, el método de administración es parenteral. En una realización, el método de administración es oral. En una realización, el método de administración es subcutáneo. En una realización, el método de administración es insuflación nasal.

En el presente documento se proporciona además una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento para su uso en un método de reducción del aumento de peso o inducción de la pérdida de peso que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito en el presente documento y en la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 y la Tabla 3 de la Figura 3 a un individuo que lo necesita. En algunas realizaciones, el aumento de peso está asociado con el síndrome metabólico.

En el presente documento se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento para su uso en un método de tratamiento de hipoglucemia que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito en el presente documento y en la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 y la Tabla 3 de la Figura 3 a un individuo que lo necesita.

En el presente documento también se proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo descrito en el presente documento para su uso en métodos para el tratamiento de diabetes que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico descrito en el presente documento y en la Tabla 1 de la Figura 1, la Tabla 2 de la Figura 2 y la Tabla 3 de la Figura 3 a un individuo que lo necesita y al menos un agente terapéutico adicional; en donde dicho agente terapéutico se selecciona de un agente antidiabético, un agente antiobesidad, un saciante, un antiinflamatorio, un antihipertensor, un antiaterosclerótico y un hipolipemiante.

En algunas realizaciones descritas anteriormente, el péptido y/o proteína que se une covalentemente a un tensioactivo es un péptido de glucagón o GLP-1, o un análogo del mismo. En algunas realizaciones, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra profilácticamente y retrasa la aparición de cualquier afección asociada a la resistencia a la insulina, que incluye y no se limita a, síndrome metabólico, hipertensión, diabetes, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperlipidemia, aterosclerosis, inflamación sistémica o similares. En algunas realizaciones, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra terapéuticamente y retrasa la progresión de cualquier afección asociada al síndrome metabólico, hipertensión, diabetes, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, hiperlipidemia, aterosclerosis, inflamación sistémica o similares. En algunas realizaciones, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra profilácticamente y/o terapéuticamente y retrasa la progresión de la resistencia a la insulina a diabetes. En algunas realizaciones, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra profilácticamente y/o terapéuticamente y reduce o detiene la pérdida adicional de resistencia a la insulina, estabilizando así la enfermedad.

En algunas realizaciones, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra por vía parenteral. En algunas realizaciones, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra por vía subcutánea.

En algunas realizaciones, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra por insuflación nasal.

- 5 En algunas realizaciones descritas anteriormente, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) tiene una duración de la acción más larga en comparación con un fármaco que comprende terapéuticos actualmente conocidos (por ejemplo, exenatida, metformina o similares).

Terapia de combinación

- 10 En algunas realizaciones descritas anteriormente, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra en combinación con otros métodos de tratamiento del síndrome metabólico seleccionados del grupo que comprende un antidiabético, un agente antiobesidad, un antihipertensor, un antiaterosclerótico y un hipolipemiante. A modo de ejemplo, agentes antidiabéticos eficaces adecuados para administración en combinación con un producto peptídico y/o proteínico modificado con tensioactivo
- 15 descrito en el presente documento incluyen una biguanida, una sulfonilurea, un inhibidor de la glucosidasa, un agonista de PPAR γ , un agonista doble de PPAR α/γ , un inhibidor de $\alpha P2$, un inhibidor de DPP4, un sensibilizador a la insulina, un análogo de GLP-1, insulina y una meglitinida. Los ejemplos adicionales incluyen metformina, gliburida, glimepirida, glipirida, glipizida, clorpropamida, gliclazida, acarbosa, miglitol, pioglitazona, troglitazona, rosiglitazona, muraglitazar, insulina, Gl-262570, isaglitazona, JTT-501, NN-2344, L895 645, YM-440, R-119702, A19677, repaglinida, nateglinida,
- 20 KAD 1129, AR-HO 39242, GW-4015 44, KRP217, AC2993, LY315902, NVP-DPP-728A y saxagliptina.

- En algunas realizaciones descritas anteriormente, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra en combinación con otros métodos de tratamiento del síndrome metabólico seleccionados del grupo de agentes antiobesidad eficaces. A modo de ejemplo, los agentes
- 25 antiobesidad eficaces adecuados para administración con los productos peptídicos descritos en el presente documento incluyen agonista adrenérgico beta 3, un inhibidor de lipasa, un inhibidor de la recaptación de serotonina (y dopamina), un compuesto de receptor tiroideo beta, un antagonista de CB-1, un agonista del receptor de NPY-Y2 y NPY-Y4 y un agente anorexígeno. Miembros específicos de estas clases comprenden orlistat, Afl-962, A19671, L750355, CP331648, sibutramina, topiramato, axokine, dexanfetamina, fentermina, fenilpropanolamina, rimonabant (SR1417164) y mazindol.
- 30

- En algunas realizaciones descritas anteriormente, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra en combinación con otros métodos de tratamiento del síndrome metabólico seleccionados del grupo de hipolipemiantes eficaces. A modo de ejemplo, hipolipemiantes
- 35 eficaces adecuados para administración con los productos peptídicos descritos en el presente documento incluyen agentes seleccionados del grupo que consiste en un inhibidor de MTP, proteína de transferencia de éster de colesterol, un inhibidor de la HMG CoA reductasa, un inhibidor de la síntesis de escualeno, un derivado de ácido fíbrico, un regulador por incremento de la actividad del receptor de LDL, un inhibidor de la lipoxigenasa y un inhibidor de ACAT. Los ejemplos específicos de estas clases comprenden pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, nisvastatina, visastatina, fenofibrato, gemfibrozilo, clofibrato, avasimiba, TS-962, MD-700, CP-529414 y LY295427.
- 40

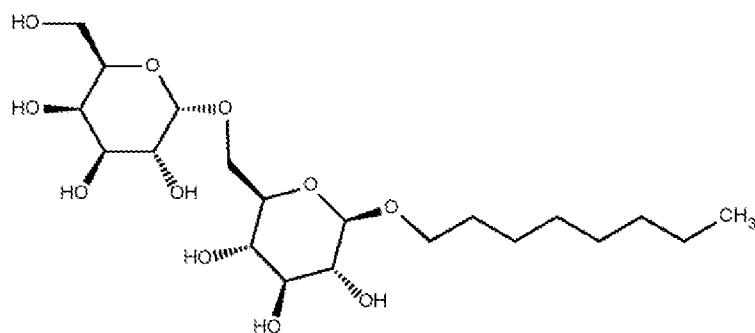
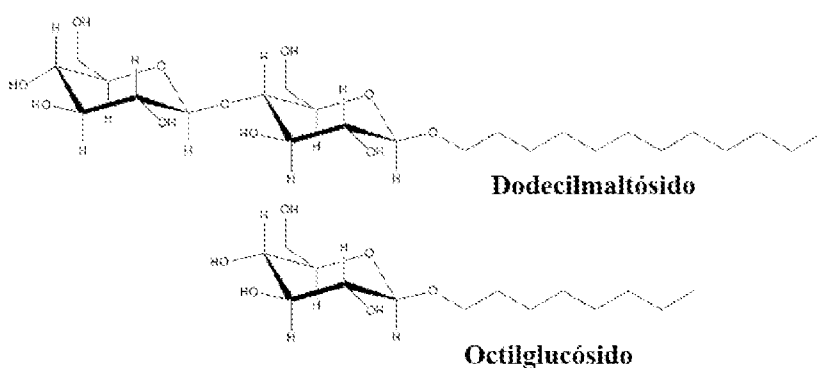
- En algunas realizaciones descritas anteriormente, el péptido y/o proteína modificado con tensioactivo (por ejemplo, un producto peptídico de la fórmula I-A, III-A o III-B) se administra en combinación con hormonas peptídicas, y sus
- 45 análogos, que son conocidos por presentar efectos pro-saciedad en modelos animales y en el hombre. Dentro del alcance de las realizaciones presentadas en el presente documento se contempla una combinación de los productos peptídicos descritos en el presente documento y agentes de saciedad de acción prolongada para el tratamiento de obesidad. Los ejemplos de dichos agentes peptídicos de saciedad incluyen GLP-1, polipéptido pancreático (PP), colecistoquinina (CCK), péptido YY (PYY), amilina, calcitonina, OXM, neuropéptido Y (NPY) y sus análogos (Bloom, S.R., et al. (2008) Mol Interv 8: 82-98; Field, B.C., et al. (2009) Br J Clin Pharmacol 68: 830-843).
- 50

- También se contempla dentro del alcance de las realizaciones presentadas en el presente documento productos peptídicos descritos en el presente documento para su uso en métodos para el tratamiento de la obesidad que comprenden la administración de productos peptídicos descritos en el presente documento en combinación con
- 55 hormonas peptídicas que incluyen y no se limitan a leptina, grelina y análogos y antagonistas de CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina).

- Productos peptídicos adicionales en el cuerpo están asociados con células grasas o el estado obeso (adipoquinas) y son conocidos por tener efectos proinflamatorios (Gonzalez-Periz, A. y Claria, J. (2010) ScientificWorldJournal 10: 832-856). Dichos agentes tendrán acciones favorables adicionales cuando se usan en combinación con los productos peptídicos descritos en el presente documento. Los ejemplos de agentes que ofrecen un efecto beneficioso cuando se usan en combinación con los productos peptídicos descritos en el presente documento incluyen análogos y antagonistas de adiponectina, chemerina, visfatina, nesfatina, omentina, resistina, TNFalfa, IL-6 y obestatina.
- 60

- 65 **Productos intermedios**

- En una realización, en el presente documento se proporcionan productos intermedios y/o reactivos que comprenden un resto de tensioactivo y un grupo funcional reactivo capaz de formar un enlace con un grupo funcional reactivo en un aminoácido natural o no natural. Estos productos intermedios y/o reactivos permiten mejorar la biodisponibilidad y el comportamiento farmacéutico, farmacocinético y/o farmacodinámico de péptidos y/o proteínas de uso en la enfermedad humana y animal. La unión covalente de dichos productos intermedios y/o reactivos a través del grupo funcional en una cadena lateral de un aminoácido, por ejemplo en una función épsilon-amino de Lys, el sulfhidrilo de Cys, o en el extremo amino o carboxi del péptido y/o proteína diana, permite la síntesis de los productos peptídicos descritos en el presente documento. En realizaciones específicas, los restos de tensioactivo no iónico son mono- o disacáridos con una sustitución O-alkilglucosídica, siendo dicho enlace glucosídico de la configuración alfa o beta. En realizaciones específicas, las cadenas de O-alkilo son de cadenas de alquilo C₁-C₂₀ o C₆-C₁₆.
- En otra realización, en el presente documento se proporcionan productos intermedios y/o reactivos que comprenden un resto de tensioactivo no iónico con ciertos enlaces alkilglucosídicos que imitan los enlaces O-alkilglucosídicos y un grupo funcional reactivo capaz de formar un enlace con un grupo funcional reactivo en un aminoácido natural o no natural. Dichos productos intermedios y/o reactivos contienen cadenas de alquilo unidas en S o cadenas de alquilo unidas en N y tienen estabilidad química y/o enzimática alterada en comparación con los productos unidos a alkilglucósido unidos en O.
- En algunas realizaciones, un producto intermedio y/o reactivo proporcionado en el presente documento es un compuesto en donde el grupo hidrófilo es una glucosa modificada, galactosa, maltosa, ácido glucurónico, ácido diglucurónico o similares. En algunas realizaciones, el grupo hidrófilo es glucosa, maltosa, ácido glucurónico o ácido diglucurónico y el grupo hidrófobo es una cadena de alquilo C₁-C₂₀ o una cadena de aralkilo. En algunas realizaciones, el enlace glucosídico con el grupo hidrófobo es de una configuración alfa y en algunas el enlace es beta en el centro anomérico en el sacárido.
- En algunas realizaciones, el grupo hidrófilo es glucosa, maltosa, ácido glucurónico o ácido diglucurónico y el grupo hidrófobo es una cadena de alquilo o aralkilo C₁-C₂₀.
- En algunas realizaciones, un producto intermedio y/o reactivo proporcionado en el presente documento comprende un tensioactivo que contiene un grupo funcional reactivo que es un grupo ácido carboxílico, un grupo amino, una azida, un aldehído, una maleimida, un sulfhidrilo, un grupo hidroxilamino, un alquino o similares.
- En algunas realizaciones, el producto intermedio y/o reactivo es un alkilglucósido unido en O con una de las funciones hidroxilo modificadas para ser un ácido carboxílico o grupo funcional amino. En algunas realizaciones, el reactivo es un ácido 1-O-alkilglucurónico de configuración alfa o beta y la cadena de alquilo es de C₁ a C₂₀ de longitud. En algunas de dichas realizaciones, el grupo alquilo es de C₆ a C₁₆ de longitud.
- En algunas realizaciones, el reactivo comprende un ácido 1-O-alkildiglucurónico de configuración alfa o beta y la cadena de alquilo es de C₁ a C₂₀ de longitud. En algunas de dichas realizaciones, el grupo alquilo es de C₆ a C₁₆ de longitud.
- En algunas realizaciones, el reactivo es un alkilglucósido unido en S de configuración alfa o beta con una de las funciones hidroxilo modificadas para ser un ácido carboxílico o grupo funcional amino.
- En algunas realizaciones, el reactivo es un alkilglucósido unido en N de configuración alfa o beta con una de las funciones hidroxilo modificadas para ser un ácido carboxílico o grupo funcional amino.
- En otra realización más, en el presente documento se proporcionan productos peptídicos y/o proteínicos que contienen un alkilglucósido unido covalentemente con propiedades aceptables para su uso en enfermedad humana y animal. El Esquema 1 enumera tensioactivos no iónicos a modo de ejemplo que se pueden modificar para dar los reactivos y/o productos intermedios que son útiles para la síntesis de productos peptídicos modificados con tensioactivo descritos en el presente documento.

**1-Octil-beta-D-melibiosido**

Esquema 1. Ejemplos de tensioactivos no iónicos disponibles comercialmente de la clase de los alquilglucósidos

En algunas realizaciones, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento incorporan un resto de tensioactivo en la estructura de péptido. En realizaciones específicas, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento incorporan un tensioactivo no iónico de la clase de los alquil-, alquil opcionalmente sustituido, alcoxiaril- o aralquilglucósido. Los alquilglucósidos son materias primas importantes y se usan ampliamente en las industria alimentaria, de servicios y de limpieza. Así, su producción a escala comercialmente significativa ha estado sujeta a un amplio estudio. Están disponibles procesos tanto enzimáticos como químicos para su producción a coste muy bajo (Park, D.W., et al. (2000) *Biotechnology Letters* 22: 951-956). Los ejemplos adicionales de vías bien conocidas para los 1-alquilglucósidos usando glucosidación catalizada por ácido o acoplamiento de Koenigs-Knorr se ilustran en Milkereit, G., et al. (2004) *Chem Phys Lipids* 127: 47-63; Vill, V., et al. (2000) *Chem. Phys. Lipids* 104, 75-9; Helferich, B., et al., (1956) *Chem. Ber.* 89, 314-315 y referencias en su interior. En el caso de alcoholes opcionalmente sustituidos, la protección del grupo funcional (preferentemente lábil en ácidos, tal como t-butilo o p-metoxibencilo, por ejemplo como ésteres) se instala por medios bien conocidos para los expertos en la técnica (véase Greene, T. y Wuts, P.G.M. (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. y referencias en su interior). Por ejemplo, la protección de ácido 16-hidroxihexadecanoico por formación del éster t-butilíco usando di-terc-butil acetal de N,N-dimetilformamida, o reactivo similar, proporciona 16-hidroxihexadecanoato de t-butilo para la glucosilación del acetobromoazúcar deseado, catalizada por sales de mercurio o plata.

Estos alquilglucósidos, y opcionalmente alquilglucósidos sustituidos, se pueden modificar aún más para generar los productos intermedios para la síntesis de los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento. Así, se conoce que el 1-dodecil-beta-D-glucósido se oxida preferentemente en la posición 6 para dar el análogo de ácido glucurónico correspondiente con alto rendimiento cuando se usa el material no protegido y el catalizador de negro de platino en presencia de oxígeno (van Bekkum, H. (1990) *Carbohydrates as Organic Raw Materials* 289-310). Están disponibles métodos quimioselectivos adicionales para la oxidación del alcohol primario en la posición 6 de alquilglucósidos. Por ejemplo, el uso de cantidades catalíticas de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (TEMPO) con cantidades estequiométricas del oxidante orgánico [bis(acetoxi)yodo]benceno (BAIB) (De Mico, A., et al. (1997) *J Org Chem* 1997: 6974-6977) dio rendimientos excelentes de ácidos nucleósido-5'-carboxílicos (Epp, J.B. y Widlanski, T.S. (1999) *J Org Chem* 64: 293-295) por oxidación del hidroxilo primario. Esta oxidación es quimioselectiva para el hidroxilo primario incluso cuando los otros hidroxilos secundarios están desprotegidos (Codee, J.D., et al. (2005) *J Am Chem Soc* 127: 3767-3773). De una manera similar, se oxidaron 1-dodecil β-D-glucopiranosido, 1-tetradecil β-D-glucopiranosido, 1-hexadecil β-D-glucopiranosido, 1-octadecil β-D-glucopiranosido y 1-eicosil β-D-glucopiranosido a los ácidos urónicos correspondientes (ácido 1-dodecil-β-D-glucurónico, ácido 1-tetradecil-β-D-

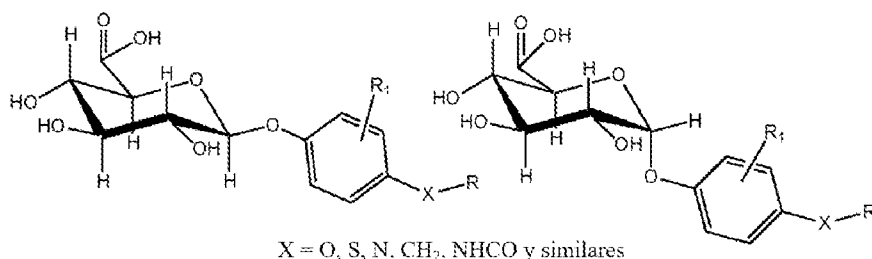
glucurónico, ácido 1-hexadecil- β -D-glucurónico, ácido 1-octadecil- β -D-glucurónico, ácido 1-eicosil- β -D-glucurónico) por oxidación con TEMPO usando KBr e hipoclorito de sodio como oxidante estequiométrico (Milkereit, G., et al. (2004) Chem Phys Lipids 127: 47-63) en agua. Un procedimiento de oxidación suave usando (diacetoxiyodo)benceno (DAIB, también llamado BAIB) se da en los ejemplos. Ciertos de estos productos intermedios de ácido glucurónico están comercialmente disponibles (por ejemplo, ácido octil- β -D-glucurónico; Carbosynth, MO 07928) y, como se indica, un amplio intervalo se somete a preparación por métodos rutinarios (Schamann, M. y Schafer, H.J. (2003) Eur J Org Chem 351-358; Van den Bos, L.J., et al. (2007) Eur J Org Chem 3963-3976) o, a petición, a partir de fuentes comerciales. El Esquema 2 ilustra, como ejemplos, ciertos productos intermedios de tensioactivo funcionalizado que comprenden un grupo -COOH como grupo funcional reactivo que se usan para preparar los productos intermedios y/o reactivos descritos en el presente documento.

The image displays three chemical structures of glycosylated lipids, arranged vertically. Each structure consists of a sugar moiety linked to a lipid chain via an ether bond.

- Top structure:** A branched-chain fatty acid derivative. The sugar moiety is a pyranose ring with a carboxylic acid group at C1, a hydroxyl group at C2, and a hydroxyl group at C3. The lipid chain is a branched-chain fatty acid derivative, specifically 1,3-bis(sn-3'-phosphatidyl)-sn-glycerol, which is linked to the sugar at C4 via an ether bond.
- Middle structure:** A long-chain fatty acid derivative. The sugar moiety is a pyranose ring with a carboxylic acid group at C1, a hydroxyl group at C2, and a hydroxyl group at C3. The lipid chain is a long-chain fatty acid derivative, specifically 1,3-bis(sn-3'-phosphatidyl)-sn-glycerol, which is linked to the sugar at C4 via an ether bond.
- Bottom structure:** A branched-chain fatty acid derivative. The sugar moiety is a pyranose ring with a carboxylic acid group at C1, a hydroxyl group at C2, and a hydroxyl group at C3. The lipid chain is a branched-chain fatty acid derivative, specifically 1,3-bis(sn-3'-phosphatidyl)-sn-glycerol, which is linked to the sugar at C4 via an ether bond.

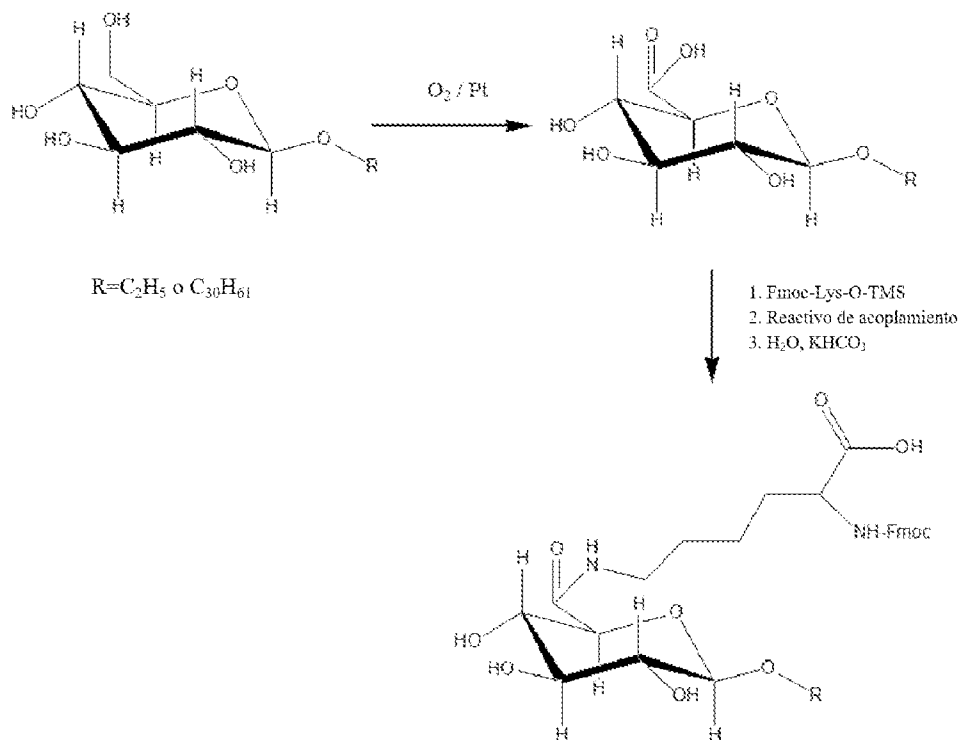
Esquema 2. Ejemplos de reactivos de la clase de los ácidos alquidiglucurónico y glucurónico

Similarmente, los aralkilglucósidos (incluyendo los alcoxiarilglucósidos) pueden formar la base para reactivos de tensioactivo no iónico estrechamente relacionados. Por ejemplo, los 4-alcoxifenil- β -D-glucopiranosidos se sintetizan fácilmente mediante la reacción de 4-alquiloifenoles con penta-O-acetil- β -D-glucosa en presencia de eterato de trifluoruro de boro. La posterior desacetilación usando trimetilamina en metanol/agua y oxidación selectiva como se ha descrito anteriormente y en los ejemplos da los reactivos de ácido alcoxiarilglucurónico adecuados para formar los reactivos y péptidos descritos en el presente documento ((Smits, E., et al. (1996) J Chem Soc, Perkin Trans I 2873-2877; Smits, E., et al. (1997) Liquid Crystals 23: 481-488).



Esquema 3. Miembros ilustrativos del resto de tensioactivo de aralquilo o alcoxiarilo

La clase de producto intermedio de los ácidos glucurónicos se activa fácilmente por agentes de acoplamiento estándar para enlace a una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo la de Lys. Así, Fmoc-Lys-O-TMS (trimetilsilil=TMS) se puede hacer reaccionar con ácido octil-beta-D-glucurónico en presencia de un agente de acoplamiento y el grupo protector O-TMS entonces se puede hidrolizar en el procesamiento acuoso dando Fmoc-Lys(1-octil-beta-D-glucuronamida) como se muestra en el Esquema 4. Este reactivo se puede usar para su incorporación en la síntesis en fase sólida de péptidos, usando protocolos de acoplamiento estándar, cuando se desea incorporar el resto de tensioactivo cerca de la región aminoterminal de la molécula. Los grupos hidroxilo secundarios pueden dejarse sin proteger, debido a la reactividad mucho más alta del grupo funcional amino de Lys o se pueden proteger por peracetilación. Si se usa una forma protegida de acetilo, los grupos protectores de acetilo se pueden retirar con alto rendimiento mediante tratamiento con o MeOH/NaOMe o por MeOH/Et₃N. El Esquema 4 ilustra la preparación de los reactivos descritos en el presente documento.

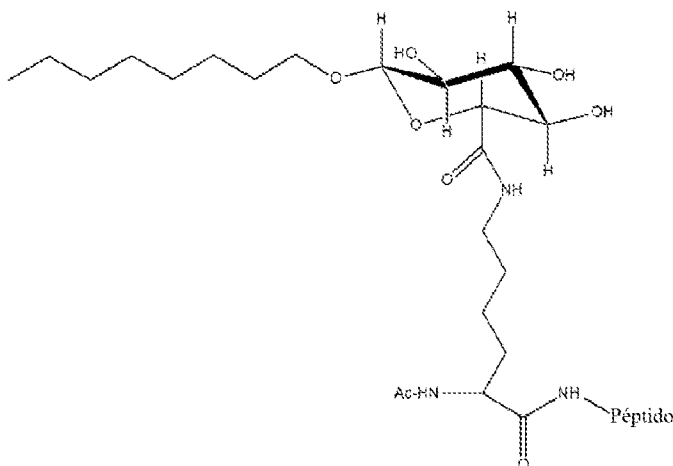


Esquema 4. Ejemplo de una preparación de un reactivo

En algunas realizaciones, reactivos y/o productos intermedios para la preparación de los productos peptídicos biológicamente activos descritos en el presente documento comprenden una familia de aminoácidos conectores modificados con tensioactivo para la incorporación en productos peptídicos sintéticos. Así, en una realización, los productos peptídicos descritos en el presente documento se sintetizan en un modo lineal, en donde un tensioactivo funcionalizado está unido a un aminoácido conector protegido reversiblemente mediante un grupo funcional en una cadena lateral de un aminoácido conector (por ejemplo, un grupo amino de un resto de lisina) para dar un reactivo patentado (como se muestra en el Esquema 4) que se puede incorporar en la cadena peptídica en crecimiento y luego el péptido restante se sintetiza por unión de aminoácidos adicionales al resto de cisteína. Grupos protectores adecuados para la síntesis de péptidos y/o proteínas modificados descritos en el presente documento se describen en, por ejemplo, T. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999, 503-507, 736-739.

En otra realización, los productos peptídicos descritos en el presente documento se sintetizan por unión covalente de un tensioactivo funcionalizado a un péptido de longitud completa mediante un grupo funcional adecuado en un aminoácido conector que está en la cadena peptídica.

Alternativamente, se puede añadir un tensioactivo funcionalizado a una cadena lateral de aminoácido conector que se ha desprotegido durante el transcurso de la síntesis en fase sólida del péptido. Como un ejemplo, un grupo alquilglucuronilo se puede añadir directamente a una cadena lateral de aminoácido conector (por ejemplo, una cadena lateral desprotegida de Lys) durante la síntesis en fase sólida del péptido. Por ejemplo, el uso de Fmoc-Lys(Alloc)-OH como subunidad proporciona protección ortogonal que se puede retirar mientras que el péptido está todavía en la resina. Así, la desprotección de la cadena lateral de Lys usando Pd/tiobarbital, Pd/ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (DMBA) u otra formulación de desprotección de Alloc permite la exposición del grupo amino para el acoplamiento con la unidad de ácido 1-octil-beta-D-glucurónico protegido con acilo o sin proteger para la formación de lactama en la cadena lateral. La desprotección final con una mezcla de escisión de bajo % de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (TFA) suministrará entonces el producto deseado. Aunque el enlace glucosídico es lábil al ácido fuerte, la experiencia aquí y por otros es que es relativamente estable en condiciones de bajo % de escisión de TFA. Alternativamente, la protección de acilo (por ejemplo, acetilo, Ac; benzoilo, Bz) o la protección de trialkilsililo en los grupos funcionales OH del sacárido se puede usar para proporcionar una elevada protección al enlace glucosídico. La posterior desprotección por base ($\text{NH}_2\text{NH}_2/\text{MeOH}$; NH_3/MeOH , NaOMe/MeOH) da el producto desprotegido deseado. El Esquema 4 ilustra reactivos descritos en el presente documento. El Esquema 5 ilustra un ejemplo no limitante de un producto intermedio peptídico descrito en el presente documento. Aunque este ejemplo ilustra un péptido con el enlace de tensioactivo en el extremo N del péptido, los métodos descritos en el presente documento son adecuados para la síntesis de productos intermedios peptídicos que tienen el enlace a un tensioactivo en la región central, la región carboxiterminal o cualquier posición dentro del péptido.



Esquema 5. Ejemplo ilustrativo de un producto intermedio peptídico

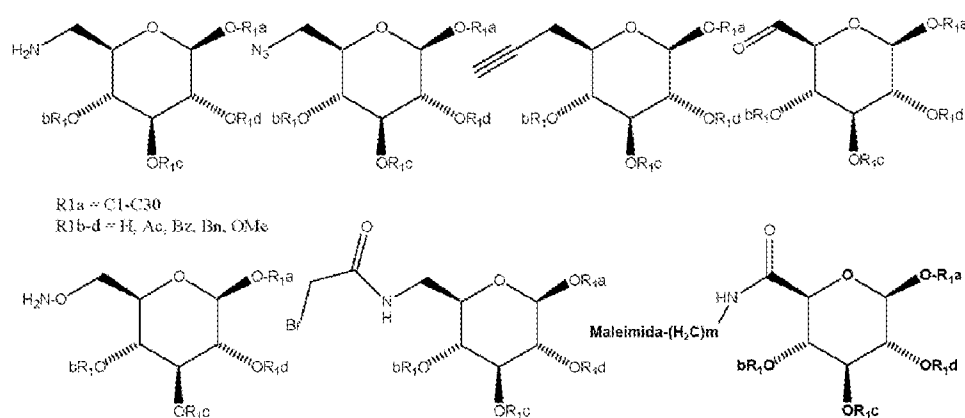
Se generan reactivos adicionales por modificación del grupo funcional en la posición 6 para dar medios variados de enlace a los grupos funcionales de cadena lateral de aminoácido, como se muestra a continuación en el Esquema 6. Así, la sustitución de amino se puede usar para el enlace a las cadenas laterales de Asp o Glu. La sustitución de azido o alquino se puede usar para el enlace a los aminoácidos no naturales que contienen el aceptor complementario para la cicloadición de Huisgen 3+2 (Gauthier, M.A. y Klok, H.A. (2008) Chem Commun (Camb) 2591-2611). Se pueden usar grupos funcionales aminoxi o aldehído para enlazar con las funciones aldehído (es decir, enlace oxima) o amino (es decir, alquilación reductora), respectivamente. El grupo funcional maleimida o $-\text{NH}-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2-\text{Br}$ puede unirse quimioselectivamente con una Cys u otro grupo funcional SH. Estos tipos de estrategias de enlace son ventajosos cuando se usan junto con los reactivos descritos en el presente documento. La interconversión de grupos funcionales se pone ampliamente en práctica en la síntesis orgánica y en el presente documento están disponibles listas completas de múltiples vías a cada una de las modificaciones de grupos funcionales (Larock, R.C. (1999)) "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, Nueva York.

Por lo tanto, por ejemplo, el hidroxilo primario en la posición 6 de octil-1-β-D-glucósido se convierte en la azida por activación y desplazamiento con un anión azida, reacciones tales como reacciones usadas en la química de los hidratos de carbono (por ejemplo, por tosilación seguida por NaN_3). La azida correspondiente se reduce a la función amino mediante reducción con ácido tiolacético en piridina (Elofsson, M., et al. (1997) Tetrahedron 53: 369-390) o por métodos similares de generación de grupos amino (Stangier, P., et al. (1994) Liquid Crystals 17: 589-595). Enfoques a los restos acetileno, aminoxi y aldehído se llevan a cabo mejor en la forma de triacetoxi, disponible a partir del glucósido comercialmente disponible mediante tratamiento con Ac_2O , seguido por hidrólisis suave de la amina primaria. Esta forma de 6-hidroxi puede oxidarse selectivamente al aldehído, o activarse como un tosilato o triflato y ser desplazada por NH_2OH o por acetiluro de sodio. El enlace maleimida puede ser a través de un enlace carbono

como se muestra o, preferentemente, a través de un O o enlace amida, otra vez por desplazamiento del hidroxilo activado o acoplamiento del derivado de ácido glucurónico con un reactivo de maleimida unido a amino, bien conocido en la técnica. Interconversiones adicionales de grupos funcionales son bien conocidas por los expertos promedio en la técnica de la química medicinal y están dentro del alcance de las realizaciones descritas en el presente documento.

También se contempla dentro del alcance de los métodos sintéticos descritos en el presente documento los tensioactivos en donde el sacárido y la cadena hidrófoba se unen covalentemente mediante un enlace alfa glucosídico. Las rutas de síntesis hacia glucósidos unidos predominantemente en α se conocen bien en la técnica y normalmente se originan con el peracetil azúcar y usan catálisis ácida (por ejemplo, SnCl_4 , BF_3 o HCl) para efectuar la α -glucosilación (Cudic, M. y Burstein, G.D. (2008) *Methods Mol Biol* 494: 187-208; Vill, V., et al. (2000) *Chem Phys Lipids* 104: 75-91). Existen rutas de síntesis similares para glucósidos de disacárido (von Minden, H.M., et al. (2000) *Chem Phys Lipids* 106: 157-179). Las interconversiones de grupos funcionales avanzaron entonces como antes para conducir al ácido 6-carboxílico y otros para la generación de los reactivos unidos en α correspondientes.

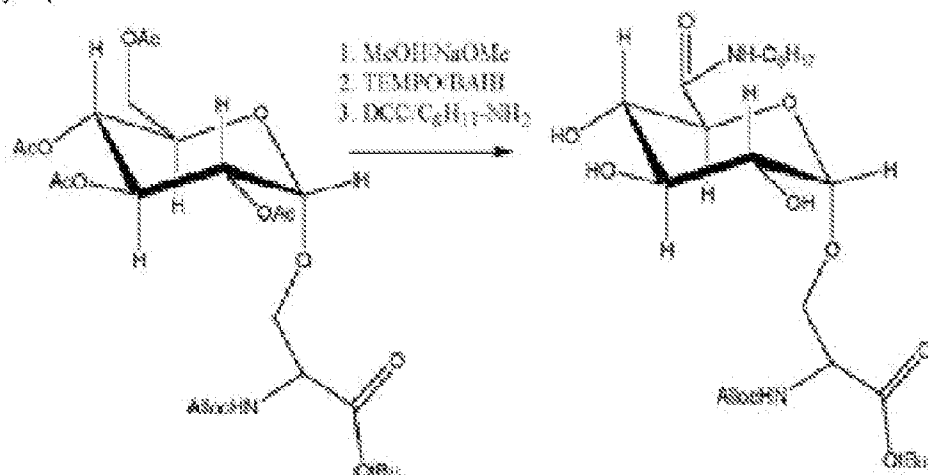
El Esquema 6 enumera ciertos compuestos y reactivos útiles en la síntesis de los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento. Se usa la nomenclatura estándar usando abreviaturas unilíteras para los aminoácidos.



Esquema 6. Ejemplos de reactivos adicionales

Se pueden sintetizar muchos alquilglucósidos mediante procedimientos conocidos, como se describen, por ejemplo, en (Rosevear, P., et al. (1980) *Biochemistry* 19: 4108-4115, Li, Y.T., et al. (1991) *J Biol Chem* 266: 10723-10726) o Koeltzow y Urfer, J. *Am. Oil Chem. Soc.*, 61:1651-1655 (1984), la patente de EE. UU. n.º 3.219.656 y la patente de EE. UU. n.º 3.839.318 o enzimáticamente, como se describe, por ejemplo, en (Li, Y.T., et al. (1991) *J Biol Chem* 266: 10723-10726, Gopalan, V., et al. (1992) *J Biol Chem* 267: 9629-9638). Los enlaces O-alquilo a aminoácidos naturales, tales como Ser, se pueden llevar a cabo en Fmoc-Ser-OH usando peracetilglucosa para dar $N\alpha$ -Fmoc-4-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-glucopiranosil)-L-serina. Este material se desprotege selectivamente en el átomo de carbono primario (posición 6) y se oxida selectivamente usando TEMPO/BAIB como se ha descrito anteriormente para dar la función 6-carboxilo correspondiente que se puede acoplar a aminas lipófilas para generar una nueva clase de tensioactivo no iónico y reactivos (Esquema 7).

Esquema 7: ejemplo alternativo de reactivo tensioactivo no iónico



El enlace entre el alquilo hidrófobo y el sacárido hidrófilo puede incluir, entre otras posibilidades, un enlace glucosídico, tioglucosídico, amida (Carbohydrates as Organic Raw Materials, F. W. Lichtenthaler ed., VCH Publishers, Nueva York, 1991), ureido (patente austriaca 386,414 (1988); Chem. Abstr. 110:137536p (1989); véase Gruber, H. y Greber, G., "Reactive Sucrose Derivatives" en Carbohydrates as Organic Raw Materials, pp. 95-116) o enlace éster (Sugar Esters: Preparation and Application, J. C. Colbert ed., (Noyes Data Corp., New Jersey), (1974)).

Ejemplos de los que se pueden elegir alquilglucósidos útiles para la modificación de los reactivos o para la formulación de los productos descritos en el presente documento incluyen: alquilglucósidos, tales como octil-, nonil-, decil-, undecil-, dodecil-, tridecil-, tetradecil-, pentadecil-, hexadecil-, heptadecil- y octadecil-D-maltósido, -melibiósido, -glucósido o -sucrosido (es decir, éster de sacarosa) (sintetizados según Koeltzow y Urfer; Anatrace Inc., Maumee, Ohio; Calbiochem, San Diego, Calif.; Fluka Chemie, Suiza); alquiltiomaltósidos, tales como heptil-, octil-, dodecil-, tridecil- y tetradecil- β -D-tiomaltósido (sintetizados según Defaye, J. y Pederson, C., "Hydrogen Fluoride, Solvent and Reagent for Carbohydrate Conversion Technology" en Carbohydrates as Organic Raw Materials, 247-265 (F. W. Lichtenthaler, ed.) VCH Publishers, Nueva York (1991); Ferenci, T., J. Bacteriol, 144:7-11 (1980)); alquiltioglucósidos, tales como 1-dodecil- o 1-octil-tio- α - o β -D-glucopiranosido (Anatrace, Inc., Maumee, Ohio; véase Saito, S. y Tsuchiya, T. Chem. Pharm. Bull. 33:503-508 (1985)); alquiltiosacarosas (sintetizadas según, por ejemplo, Binder, T. P. y Robyt, J. F., Carbohydr. Res. 140:9-20 (1985)); alquilmaltotriósidos (sintetizados según Koeltzow y Urfer); amidas de ácido carbónico alifático de cadena larga de amino-alkil éteres de sacarosa; (sintetizadas según la patente austriaca 382.381 (1987); Chem. Abstr., 108:114719 (1988) y Gruber y Greber pp. 95-116); derivados de palatinosa e isomaltamina unidos por enlace amida a una cadena de alquilo (sintetizados según Kunz, M., "Sucrose-based Hydrophilic Building Blocks as Intermediates for the Synthesis of Surfactants and Polymers" en Carbohydrates as Organic Raw Materials, 127-153); derivados de isomaltamina unidos por urea a una cadena de alquilo (sintetizados según Kunz); ureidos de ácido carbónico alifático de cadena larga de amino-alkil éteres de sacarosa (sintetizados según Gruber y Greber, pp. 95-116); y amidas de ácido carbónico alifático de cadena larga de amino-alkil éteres de sacarosa (sintetizadas según la patente austriaca 382.381 (1987), Chem. Abstr., 108:114719 (1988) y Gruber y Greber, pp. 95-116).

Algunos glucósidos preferidos que pueden modificarse adicionalmente para incorporar funcionalidad reactiva para el enlace con el péptido incluyen los sacáridos maltosa, sacarosa, glucosa y galactosa unidos por enlace glucosídico o éster a una cadena de alquilo de 6, 8, 10, 12, 14 o 16 átomos de carbono, por ejemplo, hexil-, octil-, decil-, dodecil-, tetradecil- y hexadecil-maltósido, -melibiósido, -sucrosido, -glucósido y -galactósido. En el cuerpo, estos glucósidos se degradan dando alcohol o ácido graso no tóxico y un oligosacárido o sacárido. Los ejemplos anteriores son ilustrativos de los tipos de alquilglucósidos que se van a usar en los métodos reivindicados en el presente documento, sin embargo, la lista no pretende ser exhaustiva.

Generalmente, estos tensioactivos (por ejemplo, alquilglucósidos) se diseñan o seleccionan opcionalmente para modificar las propiedades biológicas del péptido, tales como para modular la biodisponibilidad, semivida, selectividad por receptor, toxicidad, biodistribución, solubilidad, estabilidad, por ejemplo, térmica, hidrolítica, oxidativa, resistencia a la degradación enzimática, y similares, facilidad para la purificación y procesamiento, propiedades estructurales, propiedades espectroscópicas, propiedades químicas y/o fotoquímicas, actividad catalítica, potencial redox, capacidad para reaccionar con otras moléculas, por ejemplo, covalentemente o no covalentemente, y similares.

Tensioactivos

El término "tensioactivo" procede de abreviar la expresión "agente activo en la superficie". En aplicaciones farmacéuticas, los tensioactivos son útiles en formulaciones farmacéuticas líquidas en las que sirven para varios fines, actuando de emulsionantes, solubilizantes y humectantes. Los emulsionantes estabilizan las disoluciones acuosas de sustancias lipófilas o parcialmente lipófilas. Los solubilizantes aumentan la solubilidad de los componentes de las composiciones farmacéuticas aumentando la concentración que se puede lograr. Un humectante es un aditivo químico que reduce la tensión superficial de un líquido, induciéndolo a extenderse fácilmente sobre una superficie a la que se aplica, causando así incluso la "humectación" de la superficie con los líquidos. Los agentes humectantes proporcionan un medio para que la formulación líquida logre el contacto íntimo con la membrana mucosa u otras áreas superficiales con las que la formulación farmacéutica entra en contacto. Así, los tensioactivos pueden ser aditivos útiles para la estabilización de la formulación de los productos peptídicos descritos en el presente documento, así como para la modificación de las propiedades del péptido en sí.

En realizaciones específicas, los alquilglucósidos que son sintéticamente accesibles, por ejemplo, los alquilglucósidos dodecil-, tridecil- y tetradecil-maltósido, -melibiósido o -glucósido, así como dodecanoato, tridecanoato y tetradecanoato de sacarosa, son adecuados para la unión covalente a péptidos que se describen en el presente documento. Similarmente, los alquiltioglucósidos correspondientes son tensioactivos estables sintéticamente accesibles que son aceptables para el desarrollo de formulaciones.

Se puede lograr un amplio intervalo de propiedades físicas y tensioactivas por modificación apropiada de las regiones hidrófobas o hidrófilas del tensioactivo (por ejemplo, el alquilglucósido). Por ejemplo, un estudio que compara la actividad bicapa del dodecilmaltósido (DM) con la del dodecilglucósido (DG) encontró que la del DM era más de tres veces superior a la del DG, a pesar de tener la misma longitud de cola hidrófoba (Lopez, O., et al. (2002) Colloid Polym

Sci 280: 352-357). En este caso particular, la identidad de la región polar (disacárido frente a monosacárido) influye en el comportamiento tensioactivo. En el caso de un tensioactivo unido a un péptido, por ejemplo, los productos peptídicos descritos en el presente documento, la región peptídica también puede contribuir al carácter hidrófobo o hidrófilo de la molécula en general. Así, el ajuste de las propiedades físicas y tensioactivas se puede usar para lograr las propiedades físicas y farmacéuticas particulares adecuadas para los péptidos diana individuales.

Modificación de PEG

En algunas realizaciones, los productos peptídicos modificados con tensioactivo descritos en el presente documento se modifican adicionalmente para incorporar uno o más restos de PEG (Veronese, F.M. y Mero, A. (2008) *BioDrugs* 22: 315-329). En algunos casos, la incorporación de grandes cadenas de PEG previene la filtración del péptido en los glomérulos en el riñón a la orina diluida que se forma allí (Nestor, J.J., Jr. (2009) *Current Medicinal Chemistry* 16: 4399 - 4418, Caliceti, P. y Veronese, F.M. (2003) *Adv Drug Deliv Rev* 55: 1261-1277). En algunas realizaciones, una cadena hidrófila de PEG opcional permite equilibrar la solubilidad y las propiedades físicas de los péptidos o proteínas que se han vuelto hidrófobas por la incorporación del resto de alquilglucósido de cadena más larga.

La PEGilación de una proteína también puede tener efectos potencialmente negativos. Así, la PEGilación puede provocar una pérdida sustancial de actividad biológica para algunas proteínas y esto se puede referir a ligandos para clases específicas de receptores. En dichos casos puede ser un beneficio para la PEGilación reversible (Peleg-Shulman, T., et al. (2004) *J Med Chem* 47: 4897-4904, Greenwald, R.B., et al. (2003) *Adv Drug Deliv Rev* 55: 217-250, Roberts, M.J. y Harris, J.M. (1998) *J Pharm Sci* 87: 1440-1445).

Además, el aumento de la masa molecular puede prevenir la penetración de barreras fisiológicas distintas de la barrera de membrana glomerular. Por ejemplo, se ha sugerido que las formas de alto peso molecular de la PEGilación pueden prevenir la penetración en algunos tejidos y así reducir la eficacia terapéutica. Además, el alto peso molecular puede prevenir la captación a través de las barreras de la membrana mucosa (administración nasal, yugal, vaginal, oral, rectal, pulmón). Sin embargo, la captación retardada puede ser altamente ventajosa para la administración de moléculas estables al pulmón, prolongando sustancialmente la duración de la acción. Los productos peptídicos y/o proteínicos descritos en el presente documento tienen una elevada biodisponibilidad transmucosa y esto permitirá modificaciones de PEG de cadena más larga que se van a usar junto con la modificación de tensioactivo con el logro de una biodisponibilidad comercialmente significativa después de la vía intranasal u otra transmucosa.

En algunas realizaciones, polímeros de PEG de cadena larga, y polímeros de PEG de cadena corta, son adecuados para la modificación de las proteínas y péptidos descritos en el presente documento. La administración de tratamientos para la diabetes por inhalación es un nuevo enfoque para la administración de fármacos y el pulmón tiene una barrera altamente permeable (por ejemplo, Exubera). Para esta aplicación, la penetración retardada de la barrera del pulmón, las formas preferidas de PEGilación están en el intervalo de peso molecular más bajo de C₁₀ a C₄₀₀ (aproximadamente 250 a 10.000 Da). Así, mientras que una vía primaria a prolongación por PEG es el logro de un "peso molecular eficaz" por encima del corte de filtración glomerular (superior a 68 kDa), el uso de cadenas más cortas puede ser una vía para la prolongación de la residencia en el pulmón para el tratamiento de enfermedades pulmonares y otras afecciones respiratorias. Así, las cadenas de PEG de aproximadamente 500 a 3000 Da son de tamaño suficiente para ralentizar la entrada en la circulación periférica, pero insuficientes para hacer que tengan un tiempo de circulación muy prolongado. En algunas realizaciones, la PEGilación se aplica para proporcionar una eficacia local elevada al tejido pulmonar con posibilidades reducidas de efectos secundarios sistémicos para los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento. En algunas de dichas realizaciones, las cadenas de PEG en el intervalo desde aproximadamente 750 hasta aproximadamente 1500 Da se denominan conjuntamente "PEG1K".

Además, se pueden usar otros polímeros junto con los compuestos descritos en el presente documento para optimizar sus propiedades físicas. Por ejemplo, los conjugados de poli(2-etil 2-oxazolina) tienen hidrofobia variable y tamaño suficiente para potenciar la duración de la acción (Mero, A., et al. (2008) *J Control Release* 125: 87-95). El enlace de dicho polímero a un sacárido da una clase de tensioactivo adecuado para su uso en la modificación de péptidos y/o proteínas descritas en el presente documento.

Las cadenas de polietilenglicol se funcionalizan para permitir su conjugación con grupos reactivos en la cadena peptídica y/o proteínica. Los grupos funcionales típicos permiten la reacción con grupos amino, carboxilo o sulfhidrilo en el péptido a través de los grupos carboxilo, amino o maleimido correspondientes (y similares) en la cadena de polietilenglicol. En una realización, el PEG comprende una cadena C₁₀-C₃₀₀₀. En otra realización, el PEG tiene un peso molecular superior a 40.000 daltones. En otra realización más, el PEG tiene un peso molecular inferior a 10.000 daltones. El PEG como modificación de proteína es bien conocido en la técnica y su uso se describe, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. n.º 4.640.835; 4.496.689; 4.301.144; 4.670.417; 4.791.192; y 4.179.337.

Un tipo no tradicional de cadena de PEG se modifica para ser anfifílica en la naturaleza. Es decir, tiene tanto la estructura hidrófila de PEG, pero está modificada para contener regiones hidrófobas, tales como ésteres de ácidos grasos y otros componentes hidrófobos. Véase, por ejemplo (Miller, M.A., et al. (2006) *Bioconjug Chem* 17: 267-274); Ekwuribe, et al., documento de patente US 6.309.633; Ekwuribe, et al., documento de patente US 6.815.530; Ekwuribe, et al., documento de patente US 6.835.802). Aunque estos conjugados anfifílicos de PEG con proteínas fueron

desarrollados originalmente para aumentar la biodisponibilidad oral, fueron relativamente ineficaces en esta función. Sin embargo, el uso de dichos conjugados anfífilos de PEG con péptidos anfipáticos dará una residencia significativamente prolongada en el pulmón para prolongar la actividad biológica útil de estos productos farmacéuticos. Las cadenas de PEG preferidas están en el intervalo de peso molecular de 500 a 3000 Da. Descripciones detalladas de los métodos de síntesis de estos conjugados se facilitan en las referencias anteriores, cuyo contenido completo se incorpora en el presente documento.

Una entidad de PEG en sí no tiene un grupo funcional para que se una a una diana molecular, tal como un péptido. Por lo tanto, para crear la unión de PEG, una entidad de PEG se debe funcionalizar primero, luego se usa una unión funcionalizada para unir la entidad de PEG a una molécula diana, tal como un péptido (Greenwald, R.B., et al. (2003) Adv Drug Deliv Rev 55: 217-250, Veronese, F.M. y Pasut, G. (2005) Drug Discov Today 10: 1451-1458, Roberts, M.J., et al. (2002) Adv Drug Deliv Rev 54: 459-476). En una realización, la PEGilación específica del sitio se puede lograr mediante la sustitución de Cys en un molécula de péptido. El péptido diana se puede sintetizar por síntesis en fase sólida, medios recombinantes, u otros medios, como se describe en el presente documento.

Así, en algunas realizaciones, un producto peptídico descrito en el presente documento comprende un residuo de Lys u otro residuo reactivo modificado con un alquilglucósido y PEGilación específica en al menos un residuo de Cys, un residuo de Lys u otro residuo de aminoácido reactivo en cualquier parte en la molécula.

En otra realización, un residuo de Lys u otro residuo con una cadena lateral nucleófila se puede usar para la incorporación del residuo de PEG. Esto se puede llevar a cabo mediante el uso de un enlace amida o carbamato a una cadena de PEG-carboxilo o PEG-carbonato. Véase, por ejemplo, como se describe (Veronese, F.M. y Pasut, G. (2005) Drug Discov Today 10: 1451-1458). Un enfoque alternativo es para modificar la función amino de la cadena lateral de Lys mediante la unión de un residuo que contiene SH, tal como mercaptoacetilo, mercaptopropionilo (CO-CH₂-CH₂-CH₂-SH) y similares. Alternativamente, la cadena de PEG se puede incorporar en los extremo C como una amida durante el transcurso de la síntesis. Métodos adicionales para unir las cadenas de PEG utilizan la reacción con las cadenas laterales de His y Trp. Se conocen en la técnica otros métodos similares de modificación de la cadena de péptido para permitir la unión de una cadena de PEG (Roberts, M.J., et al. (2002) Adv Drug Deliv Rev 54: 459-476).

Formulaciones

En una realización, los péptidos o proteínas modificados covalentemente como se desvela en el presente documento se proporcionan en una formulación que reduce, previene o atenúa aún más la asociación o agregación de péptidos y/o proteínas en la composición, por ejemplo, reduce la autoasociación o autoagregación de péptidos y/o proteínas, o reduce la asociación o agregación con otros péptidos o proteínas cuando se administran al sujeto.

La autoasociación a alta concentración de proteína es problemática en formulaciones terapéuticas. Por ejemplo, la autoasociación aumenta la viscosidad de un anticuerpo monoclonal concentrado en disolución acuosa. Los preparados de insulina concentrados se inactivan por autoagregación. Estas interacciones de proteínas de autoasociación, particularmente a alta concentración de proteína, reduce, modula o aniquila la actividad biológica de muchos terapéuticos (Clodfelter, D.K., et al. (1998) Pharm Res 15: 254-262). Las proteínas terapéuticas formuladas a altas concentraciones para la administración por inyección u otros medios pueden ser físicamente inestables o llegar a ser insolubles como resultado de estas interacciones de proteína.

Un reto significativo en la preparación de formulaciones de péptido y proteína es desarrollar formas farmacéuticas fabricables y estables. Las propiedades de estabilidad física, críticas para el procesamiento y la manipulación, se caracterizan frecuentemente muy mal y son difíciles de predecir. Se encuentra una variedad de fenómenos de inestabilidad física, tales como asociación, agregación, cristalización y precipitación, como se ha determinado por propiedades de interacción y solubilidad de proteínas. Esto da como resultado retos significativos de fabricación, estabilidad, analíticos y de administración. El desarrollo de formulaciones para fármacos de péptido y proteína que requieren una alta dosis (del orden de mg/kg) se requiere en muchas situaciones clínicas. Por ejemplo, usando la vía SC, aproximadamente <1,5 ml es el volumen de administración permisible. Esto puede requerir concentraciones de proteína >100 mg/ml para lograr la dosis adecuada. Existen consideraciones similares en el desarrollo de una formulación liofilizada de alta concentración para anticuerpos monoclonales. En general, mayores concentraciones de proteína permiten que se use un volumen de inyección más pequeño que es muy importante para la comodidad, la conveniencia y el cumplimiento del paciente. Los compuestos modificados con tensioactivo descritos en el presente documento se diseñan para minimizar dichos eventos de agregación y pueden facilitarse adicionalmente mediante el uso de pequeñas cantidades de tensioactivos como se describe en el presente documento.

Debido a que la inyección es un modo de administración molesto para muchas personas, se han buscado otros medios de administración de terapéuticos peptídicos. Se pueden administrar ciertos terapéuticos peptídicos y proteínicos, por ejemplo, por administración intranasal, yugal, oral, vaginal, inhalación, u otra administración transmucosa. Los ejemplos son nafarelina (Synarel®) y calcitonina, que se administran como formulaciones comerciales en espray nasal. Los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento se diseñan para facilitar dicha administración transmucosa y dichas formulaciones pueden facilitarse aún más mediante el uso de pequeñas cantidades de tensioactivos, como se describe en el presente documento.

Parámetros de formulación típicos incluyen la selección del pH de disolución óptimo, tampón y excipientes estabilizantes. Además, es importante la reconstitución de la torta liofilizada para las formulaciones liofilizadas o en polvo. Un problema adicional y significativo comprende cambios en la viscosidad de la formulación de proteína tras la autoasociación. Los cambios en la viscosidad pueden alterar significativamente las propiedades de administración, por ejemplo, en administración en spray (aerosol) para spray intranasales, pulmonares o en la cavidad bucal. Además, la elevada viscosidad puede hacer que la administración por inyección por jeringa o vía i.v. sea más difícil o imposible.

Se ha informado de muchos intentos para estabilizar y mantener la integridad y actividad fisiológica de los péptidos. Algunos intentos han producido la estabilización contra la desnaturalización térmica y la agregación, particularmente para los sistemas de bomba de insulina. Se describen tensioactivos poliméricos (Thurrow, H. y Geisen, K. (1984) *Diabetologia* 27: 212-218; Chawla, A.S., et al. (1985) *Diabetes* 34: 420-424). Se creía que la estabilización de insulina por estos compuestos era de naturaleza estérica. Entre otros sistemas usados están los sacáridos (Arakawa, T. y Timasheff, S.N. (1982) *Biochemistry* 21: 6536-6544), osmolitos, tales como aminoácidos (Arakawa, T. y Timasheff, S.N. (1985) *Biophys J* 47: 411-414) y rompedores de la estructura del agua, como la urea (Sato, S., et al. (1983) *J Pharm Sci* 72: 228-232). Estos compuestos ejercen su acción modulando la interacción hidrófoba intramolecular de la proteína o péptido.

Diversos péptidos, péptidos o proteínas se describen en el presente documento y se pueden modificar con cualquiera de los reactivos tensioactivos unidos covalentemente descritos en el presente documento. Ventajosamente, las modificaciones de péptido descritas en el presente documento comprenden la unión covalente de un tensioactivo que comprende tanto grupos hidrófilos (por ejemplo, sacárido) como hidrófobos (por ejemplo, cadena de alquilo), permitiendo así la estabilización del péptido en condiciones fisiológicas. En algunas realizaciones, el enlace covalente de un resto que comprende un grupo hidrófilo y grupo hidrófobo (por ejemplo, un tensioactivo de glucósido) a un péptido, y/o proteína descritas en el presente documento, elimina la necesidad de modificar la secuencia de aminoácidos del péptido y/o proteína para potenciar la estabilidad (por ejemplo, reducir la agregación).

En algunas realizaciones, las formulaciones comprenden al menos un fármaco que comprende un péptido modificado con un reactivo derivado de tensioactivo descrito en el presente documento y en la formulación se puede asociar adicionalmente a un tensioactivo, en donde el tensioactivo comprende además, por ejemplo, un sacárido, un alquilglucósido, u otro excipiente, y se puede administrar en un formato seleccionado del grupo que consiste en una gota, un spray, un aerosol, un liofilizado, un producto secado por pulverización, un inyectable y un formato de liberación sostenida. El spray y el aerosol se pueden lograr a través del uso del dispensador apropiado y se pueden administrar por vías intranasal, transyugal, inhalación u otras vías transmucosas. El liofilizado puede contener otros compuestos, tales como manitol, sacáridos, α -lactosa anhidra submicrométrica, gelatina, geles o polímeros biocompatibles. El formato de liberación sostenida puede ser un inserto ocular, micropartículas erosionables, polímeros hidrolizables, partículas mucoadhesivas que se hinchan, micropartículas sensibles al pH, sistemas de nanopartículas/látex, resinas de intercambio iónico y otros geles e implantes poliméricos (Ocusert, Alza Corp., California; Joshi, A., S. Ping y K. J. Himmelstein, solicitud de patente WO 91/19481). También puede lograrse biodisponibilidad oral significativa.

Las modificaciones de péptidos y proteínas descritas en el presente documento mitigan y, en algunos casos, pueden eliminar la necesidad de disolventes orgánicos. Se han usado trehalosa, lactosa y manitol y otros sacáridos para prevenir la agregación. Se minimizó la agregación de un anticuerpo monoclonal humanizado anti-IgE por la formulación con trehalosa en una relación molar en el intervalo de 300:1 a 500:1 (excipiente:proteína) o superior. Sin embargo, los polvos fueron excesivamente cohesivos e inadecuados para la administración en aerosol o presentaron glucación de proteínas no deseada durante el almacenamiento (Andya, J.D., et al. (1999) *Pharm Res* 16: 350-358). Cada uno de los aditivos descubiertos tiene limitaciones como aditivos para terapéuticos que incluyen metabolismo xenobiótico, irritación o toxicidad, o alto coste. Para su uso con los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento se contemplan excipientes que son eficaces, no irritantes y no tóxicos, no requieren metabolismo xenobiótico puesto que comprenden azúcares naturales, ácidos grasos o alcoholes de cadena larga, y que también se pueden usar para minimizar la agregación en disoluciones acuosas o tras la reconstitución acuosa de formulaciones secas de péptido y/o proteína *in situ* por reconstitución acuosa fisiológica por líquidos corporales acuosos, tales como plasma o saliva.

Otros componentes de formulación podrían incluir tampones y sales fisiológicas, inhibidores de la proteasa no tóxicos, tales como aprotinina e inhibidor de tripsina de soja, α -1-antitripsina y anticuerpos monoclonales inactivantes de la proteasa, entre otros. Los tampones podrían incluir extractos orgánicos, tales como acetato, citrato, gluconato, fumarato, malato, polilisina, poliglutamato, quitosano, dextrano sulfato, etc., o extractos inorgánicos, tales como fosfato y sulfato. Dichas formulaciones pueden contener adicionalmente pequeñas concentraciones de agentes bacteriostáticos como alcohol bencílico y similares.

Las formulaciones adecuadas para administración intranasal también comprenden disoluciones o suspensiones de los péptidos modificados y/o productos de proteína descritos en el presente documento en disolventes de evaporación aceptables, tales como hidrofluoroalcanos. Dichas formulaciones son adecuadas para administración de inhaladores

de dosis medidas (MDI) y tienen ventajas de carecer de movimiento del sitio de administración, baja irritación y ausencia de necesidad de esterilización. Dichas formulaciones también pueden contener excipientes o agentes de carga aceptables, tales como α -lactosa anhidra submicrométrica.

En otro aspecto más, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento presentan un aumento de la estabilidad en almacén. Como se usa en el presente documento, la expresión "estabilidad en almacén" se describe ampliamente como la longitud de tiempo que un producto se puede almacenar sin llegar a ser inadecuado para su uso o consumo. La "estabilidad en almacén" de la composición descrita en el presente documento también puede indicar la longitud de tiempo que corresponde a una pérdida tolerable en la calidad de la composición. La estabilidad en almacén composicional como se usa en el presente documento se distingue de una fecha de caducidad; "estabilidad en almacén" se refiere a la calidad de la composición descrita en el presente documento, mientras que "fecha de caducidad" se refiere más a los requisitos de fabricación y prueba de la composición. Por ejemplo, una composición que ha pasado su "fecha de caducidad" todavía puede ser segura y eficaz, pero el fabricante ya no garantiza la calidad óptima.

Administración

Los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento se pueden administrar en cualquier cantidad para conferir un efecto terapéutico beneficioso en varios estados de enfermedad. En algunas realizaciones, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de inflamación. En una realización, los compuestos presentados en el presente documento confieren actividad beneficiosa en la modulación del dolor posoperatorio o crónico. En una realización, los péptidos se administran a un paciente a concentraciones superiores o inferiores a aquellas de otras formas de tratamiento que modulan el dolor. En otra realización más, los péptidos se administran con otros compuestos para producir efectos terapéuticos sinérgicos.

Pautas de administración representativas incluyen administración oral, transmucosa, modos de administración parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intraperitoneal, intramuscular e intravenosa), rectal, yugal (incluyendo sublingual), transdérmica, inhalación, ocular y transmucosa (incluyendo intranasal). Un método atractivo y ampliamente usado para la administración de péptidos implica la inyección subcutánea de una formulación inyectable de liberación controlada. En algunas realizaciones, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento son útiles para administración subcutánea, intranasal e inhalación. Además, dependiendo de la afección que está tratándose, estas composiciones terapéuticas se administran por vía sistémica o por vía local. Las técnicas para la formulación y administración se pueden encontrar en la última edición de "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Mack Publishing Co, Easton Pa.).

La selección de las dosis exactas y la composición y la pauta de administración más apropiada se verá influida, entre otros, por las propiedades farmacológicas del péptido seleccionado, la naturaleza y gravedad de la afección que está tratándose, y el estado físico y la agudeza mental del receptor. Además, la vía de administración dará como resultado cantidades diferentes de material absorbido. Las biodisponibilidades para la administración de péptidos a través de diferentes vías son particularmente variables, observándose cantidades de inferiores al 1 % a próximas al 100 %. Normalmente, la biodisponibilidad de vías distintas de intravenosa, intraperitoneal o inyección subcutánea es del 50 % o menos.

En general, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento, o sales de los mismos, se administran en cantidades entre aproximadamente 0,1 y 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal por día, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal por día, por inyección subcutánea. Para un sujeto femenino humano de 50 kg, la dosis diaria de principio activo es desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 5000 μg , o desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 5000 μg por inyección subcutánea. Se necesitarán diferentes dosis, dependiendo de la vía de administración, la potencia del compuesto, el perfil farmacocinético y la biodisponibilidad aplicable observada. Por inhalación, la dosis diaria es desde 1000 hasta aproximadamente 20.000 μg , dos veces al día. En otros mamíferos, tales como caballos, perros y ganado vacuno, se pueden requerir dosis más altas. Esta dosis se puede administrar en una composición farmacéutica convencional por una única administración, por múltiples administraciones, o por liberación controlada, según se necesite, para lograr los resultados más eficaces.

Las sales farmacéuticamente aceptables retienen la actividad biológica deseada del péptido parental sin efectos secundarios tóxicos. Los ejemplos de dichas sales son (a) sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares; y sales formadas con ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido alginico, ácido poliglútamico, ácidos naftalenosulfónicos, ácidos naftalenodisulfónicos, ácido poligalacturónico y similares; (b) sales de adición de base o complejos formados con cationes metálicos polivalentes, tales como cinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio y similares; o con un catión orgánico formado a partir de N,N'-dibenciletilendiamina o etilendiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b), por ejemplo, una sal de tannato de cinc y similares.

También se contemplan, en algunas realizaciones, composiciones farmacéuticas que comprenden como principio activo péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable. Como se ha mencionado anteriormente, dichas composiciones se pueden preparar para administración parenteral (subcutánea, intramuscular o intravenosa), particularmente en forma de disoluciones o suspensiones líquidas; para administración oral o yugal, particularmente en forma de comprimidos o cápsulas; para administración intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales, disoluciones para evaporación o aerosoles; para inhalación, particularmente en forma de disoluciones líquidas o polvos secos con excipientes, definidos ampliamente; y para administración rectal o transdérmica.

Las composiciones se pueden administrar convenientemente en forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17.^a ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985). Las formulaciones para administración parenteral pueden contener como excipientes agua estéril o solución salina, alquilenglicoles, tales como propilenglicol, polialquilenglicoles, tales como polietilenglicol, sacáridos, aceites de origen vegetal, naftalenos hidrogenados, nanopartículas de albúmina de suero (como se usan en Abraxane™, American Pharmaceutical Partners, Inc. Schaumburg IL), y similares. Para administración por vía oral, la formulación se puede potenciar mediante la adición de sales biliares o acilcarnitinas. Las formulaciones para administración nasal pueden ser disoluciones sólidas o en disolventes para evaporación, tales como hidrofluorocarbonos, y pueden contener excipientes para estabilización, por ejemplo, sacáridos, tensioactivos, α -lactosa anhidra submicrométrica o dextrano, o pueden ser disoluciones acuosas o aceitosas para su uso en forma de gotas nasales o spray dosificado. Para administración yugal, excipientes típicos incluyen azúcares, estearato de calcio, estearato de magnesio, almidón pregelatinizado y similares.

Cuando se formula para administración nasal, la absorción a través de la membrana mucosa nasal puede potenciarse adicionalmente por tensioactivos, tales como, por ejemplo, ácido glucocólico, ácido cólico, ácido taurocólico, ácido etocólico, ácido desoxicólico, ácido quenodesoxicólico, ácido deshídrocólico, ácido glucodesoxicólico, ciclodextrinas y similares en una cantidad en el intervalo entre aproximadamente el 0,1 y el 15 por ciento en peso, entre aproximadamente el 0,5 y el 4 por ciento en peso, o aproximadamente el 2 por ciento en peso. Una clase adicional de potenciadores de la absorción informados que presentan mayor eficacia con irritación reducida es la clase de los alquilmaltósidos, tales como tetradecilmaltósido (Arnold, J.J., et al. (2004) J Pharm Sci 93: 2205-2213, Ahsan, F., et al. (2001) Pharm Res 18: 1742-1746) y referencias en su interior.

Cuando se formula para administración por inhalación, un número de formulaciones ofrecen ventajas. La adsorción del péptido activo a sólidos fácilmente dispersados, tales como dicetopiperazinas (por ejemplo, partículas Technosphere; (Pfutzner, A. y Forst, T. (2005) Expert Opin Drug Deliv 2: 1097-1106) o estructuras similares da una formulación que da como resultado una captación inicial y rápida del agente terapéutico. Polvos liofilizados, especialmente partículas vítreas, que contienen el péptido activo y un excipiente son útiles para la administración al pulmón con buena biodisponibilidad, por ejemplo, véase Exubera® (insulina inhalada por Pfizer y Aventis Pharmaceuticals Inc.). Se describen sistemas adicionales para la administración de péptidos por inhalación (Mandal, T.K., Am. J. Health Syst. Pharm. 62: 1359-64 (2005)).

La administración de péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento a un sujeto durante periodos de tiempo prolongados, por ejemplo, durante periodos de una semana a un año, se puede llevar a cabo por una administración única de un sistema de liberación controlada que contiene principio activo suficiente para el periodo de liberación deseado. Se pueden utilizar para este fin diversos sistemas de liberación controlada, tales como microcápsulas monolíticas o de tipo depósito, implantes de liberación prolongada, hidrogeles poliméricos, bombas osmóticas, vesículas, micelas, liposomas, parches transdérmicos, dispositivos iontoforéticos y formas farmacéuticas inyectables alternativas. Los excipientes de liberación controlada también se han desarrollado para administraciones de dos veces a la semana o semanalmente, por ejemplo, se puede usar un sistema de copolímero de injerto protegido (Castillo, G.M., et al. (2012) Pharm Res 29: 306-18) para péptidos hidrófobos o hidrófobamente modificados. La localización en el sitio al que se desea la administración del principio activo es una característica adicional de algunos dispositivos de liberación controlada, que pueden demostrar ser beneficiosos en el tratamiento de ciertos trastornos.

Una forma de formulación de liberación controlada contiene el péptido o su sal dispersada o encapsulada en un polímero no antigénico, no tóxico, que se degrada lentamente, tal como ácido copoli(láctico/glicólico), como se describe en el trabajo pionero de Kent, Lewis, Sanders y Tice, patente de EE. UU. n.º 4.675.189. Los compuestos, o sus sales, también se pueden formular en colesterol u otras pellas de matrices lipídicas, o implantes de matriz de silastómero. Liberación lenta, implante de liberación prolongada o formulaciones inyectables adicionales serán evidentes para el experto. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978, y R. W. Baker, Controlled Release of Biologically Active Agents, John Wiley & Sons, New York, 1987.

Una forma adicional de formulación de liberación controlada comprende una disolución de un polímero biodegradable, tal como copoli(láctico/ácido glicólico) o copolímeros de bloque de ácido láctico y PEG, en disolvente bioaceptable,

que se inyecta por vía subcutánea o por vía intramuscular para lograr una formulación de liberación prolongada. La mezcla de los péptidos descritos en el presente documento con dicha formulación polimérica es adecuada para lograr formulaciones de duración de la acción muy larga.

Como se usa en el presente documento, "cantidad terapéuticamente eficaz" es intercambiable con "cantidad eficaz" para los fines en el presente documento, y se determina por dichas consideraciones como se conoce en la técnica. La cantidad debe ser eficaz para lograr un efecto mediado por fármaco deseado en los sujetos tratados que padecen la enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz también incluye, pero no se limita a, medidas apropiadas seleccionadas por los expertos en la técnica, por ejemplo, tasa de supervivencia mejorada, recuperación más rápida, o mejora, mejoría o eliminación de síntomas, u otros biomarcadores aceptables o marcadores indirectos.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de administración para cualquier sujeto particular en necesidad de tratamiento pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de eliminación, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y el hospedador que recibe la terapia.

El (Los) método(s) de administración incluyen todos los aspectos de las composiciones descritas en el presente documento que incluyen, pero no se limitan a, composiciones que reducen o eliminan la inmunogenicidad de los fármacos de péptido y/o proteína, no son irritantes, tienen actividad antibacteriana o antifúngica, tienen elevada estabilidad o biodisponibilidad de un fármaco, disminuyen la varianza de la biodisponibilidad de ese fármaco, evitan la depuración de primer paso hepático y reducen o eliminan cualquier efecto adverso. Como se usa en el presente documento, el término "inmunogenicidad" es la capacidad de una sustancia o composición particular o agente para provocar una respuesta inmunológica. La inmunogenicidad de los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento se confirma por métodos conocidos en la técnica.

Los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento y los reactivos para la síntesis de los mismos se describen más particularmente en los siguientes ejemplos que están previstos como ilustrativos solo puesto que numerosas modificaciones y variaciones en su interior serán evidentes para los expertos habituales en la técnica.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Reactivos - N- α -Fmoc, N- ϵ -(1-octil- β -D-glucuronido-6-il)-L-lisina

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml secado al horno se dispone ácido 1-octil- β -D-glucurónico (Carbosynth Ltd., 3,06 g, 10 mmoles), 50 ml de DMF anhidra y 1-hidroxibenzotriazol anhidro (1,62 g, 12 mmoles). Se añade, con agitación, una disolución enfriada (4 °C) de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (2,48 g, 12 mmoles) en 50 ml de DMF y se deja que la reacción avance durante 5 min. El copioso precipitado blanco de N,N'-diciclohexilurea se filtra sobre un embudo de vidrio fritado y el filtrado se añade a una disolución de N- α -Fmoc-L-lisina (3,68 g, 10 mmoles) en 25 ml de DMF anhidra. Se deja que la reacción avance durante 25 min con calentamiento hasta temperatura ambiente o hasta que el color de la ninhidrina sea muy débil. La mezcla de reacción se filtra, se separa por arrastre a sequedad y cristaliza en MeOH/Et₂O por disolución en MeOH y dilución lenta hasta el punto de enturbiamiento con Et₂O, seguido por refrigeración. Se puede lograr más purificación por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente en disolvente de EtOAc a EtOAc/EtOH/AcOH.

De una manera similar, pero sustituyendo la N- α -Boc-L-lisina, se obtiene N- α -Boc,N- ϵ -(1-octil- β -D-glucuronido-6-il)-L-lisina, adecuada para la incorporación aminoterminal y escisión en un extremo N libre. De una manera similar, pero sustituyendo la N- α -Ac-L-lisina, se obtiene N- α -Ac,N- ϵ -(1-octil- β -D-glucuronido-6-il)-L-lisina, adecuada para la incorporación en el extremo N de un péptido con un extremo N bloqueado. De una manera similar, pero sustituyendo la cantidad apropiada de N- α -Fmoc-L-ornitina se obtiene N- α -Fmoc,N- δ -(1-octil-3-D-glucuronido-6-il)-L-ornitina. De una manera similar, pero sustituyendo otros diaminoácidos N-mono-protectados, se obtienen los reactivos correspondientes. Alternativamente, el uso de un grupo protector de éster de Me₃Si transitorio durante el acoplamiento y sin preactivación del ácido 1-octil- β -D-glucurónico proporciona una vía fácil para la formación de los reactivos. El éster de Me₃Si transitorio se produce haciendo reaccionar Fmoc-Lys-OH con una cantidad equimolar de N,O-bis(trimetilsilil)acetamida en diclorometano (CH₂Cl₂). La fase orgánica contiene el reactivo deseado como una disolución en CH₂Cl₂ lista para su acoplamiento con el 1-alquil-glucurónido como antes. La mezcla de reacción filtrada se lava con NaHSO₄ acuosa para hidrolizar el éster de Me₃Si, se seca sobre MgSO₄ y se retira el disolvente.

Similarmente, pero usando ácido peracetil- o perbenzoil-1-octil- β -D-glucurónico se obtiene la forma protegida de Ac, o Bz, de los reactivos (por ejemplo, ácido 2,3,4-trisacetil-1-octil- β -D-glucurónico, y similares, formada mediante tratamiento con Ac₂O). Dichos reactivos tienen elevada estabilidad durante la escisión con ácido de la resina y se usan cuando se detecta inestabilidad durante la desprotección, véase (Kihlberg, J., et al. (1997) Methods Enzymol 289: 221-245) y referencias en su interior. La desprotección final de dichos productos se lleva a cabo por transesterificación catalizada por base después de la escisión, por uso de MeOH/NH₃, MeOH/NaOMe, MeOH/NH₂NH₂, como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 2: Análogos peptídicos sintéticos

En general, los métodos de síntesis de péptidos implican la adición secuencial de aminoácidos protegidos a una cadena de péptidos en crecimiento. Normalmente, se protegen cualquiera del grupo amino o carboxilo del primer aminoácido y cualquier grupo de cadena lateral reactiva. Este aminoácido protegido se une entonces a un soporte sólido inerte, o se utiliza en disolución, y el siguiente aminoácido en la secuencia, también adecuadamente protegido, se añade en condiciones susceptibles a la formación del enlace amida. Después de que todos los aminoácidos deseados se hayan unido en la secuencia apropiada, los grupos protectores y cualquier soporte sólido se retiran para proporcionar el péptido en bruto. El péptido se desala y purifica por cromatografía.

Un método preferido de preparación de los análogos de los péptidos truncados fisiológicamente activos, que tienen menos de aproximadamente cincuenta aminoácidos, implica la síntesis de péptidos en fase sólida. En este método, las funciones α -amino (N α) y cualquier cadena lateral reactiva se protegen por grupos sensibles a ácidos o bases. El grupo protector debe ser estable a las condiciones de formación de enlaces peptídicos, mientras que sean fácilmente extraíbles sin afectar la cadena peptídica existente. Grupos protectores de α -amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, t-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), o-clorobenciloxicarbonilo, bifenilisopropiloxicarbonilo, t-amiloxicarbonilo (Amoc), isoborniloxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, o-nitrofenilsulfenilo, 2-ciano-t-butoxicarbonilo, 9-fluorenil-metoxicarbonilo (Fmoc) y similares, preferentemente Boc o más preferentemente, Fmoc. Grupos protectores de cadena lateral adecuados incluyen, pero no se limitan a: acetilo, bencilo (Bzl), benciloximetilo (Bom), Boc, t-butilo, o-bromobenciloxicarbonilo, t-butilo, t-butildimetilsililo, 2-clorobencilo (Cl-z), 2,6-diclorobencilo, ciclohexilo, ciclopentilo, isopropilo, pivalilo, tetrahidropiran-2-ilo, tosilo (Tos), 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofurano-5-sulfonilo (Pbf), trimetilsililo y tritilo. Un grupo protector de N α para la síntesis de los compuestos es el grupo Fmoc. Los grupos protectores de cadena lateral preferidos son grupo O-t-butilo para Glu, Tyr, Thr, Asp y Ser; grupo Boc para cadenas laterales de Lys y Trp; grupo Pbf para Arg; grupo Trt para Asn, Gln e His. Para la modificación selectiva de un residuo de Lys, se prefiere la protección ortogonal con un grupo protector no eliminado por reactivos que escinden los grupos protectores basados en Fmoc o t-butilo. Los ejemplos preferidos para la modificación de la cadena lateral de Lys incluyen, pero no se limitan a, los eliminados por hidracina, pero no piperidina; por ejemplo 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)-3-metilbutilo (ivDde) o 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)etilo (Dde) y aliloxicarbonilo (Alloc).

Se prefiere el esquema de grupo protector de Fmoc-Lys(ivDde) o Fmoc-Lys(Dde) en casos en los que se desea la formación de lactama de cadena lateral (Houston, M.E., Jr., et al. (1995) J Pept Sci 1: 274-282; Murage, E.N., et al. (2010) J Med Chem), puesto que en este caso Fmoc-Glu (O-alilo) y Fmoc-Lys(Alloc) se pueden incorporar y usar para proporcionar protección transitoria, luego se desprotegen para la formación de lactama, mientras que el grupo protector de Lys (Dde) se mantiene para la eliminación posterior y la reacción con el tensioactivo funcionalizado. La lactama de cadena lateral entre residuo ácido y básico (por ejemplo Glu y Lys) se lleva a cabo después de la eliminación de la protección basada en alilo por activación de la función de cadena lateral de carboxilo con N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC)/1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HBTU)/N,N-di-isopropiletilamina (DIEA), usando protocolos convencionales bien conocidos en la técnica.

En la síntesis en fase sólida, el extremo amino carboxiterminal se une en primer lugar a un soporte de resina adecuado. Los soportes de resina adecuados son materiales que son inertes a los reactivos y condiciones de reacción de las reacciones escalonadas de condensación y desprotección, así como que son insolubles en los medios usados. Los ejemplos de resinas disponibles comercialmente incluyen resinas de estireno/divinilbenceno modificadas con un grupo reactivo, por ejemplo, co-poli-(estireno-divinilbenceno) clorometilado, co-poli-(estireno-divinilbenceno) hidroximetilado y similares. Se prefieren la resina de fenilacetamidometilo (PAM) bencilada e hidroximetilada e hidroximetilfenoxiacetilamidometilo (HMPA) para la preparación de ácidos peptídicos carboxiterminales. Cuando el extremo C del compuesto es una amida, las resinas preferidas son resina de p-metilbenzohidrilamino-co-poli(estireno-divinil-benceno) y resina basada en 2,4-dimetoxibenzhidrilamino ("amida de Rink"), y similares. Un soporte especialmente preferido para la síntesis de péptidos más grandes son las resinas disponibles comercialmente que contienen secuencias de PEG injertadas en otras matrices poliméricas, tales como las resinas de amida de Rink-PEG y PAL-PEG-PS (Applied Biosystems), o resinas similares diseñadas para la síntesis de amidas peptídicas usando el protocolo de Fmoc. Así, en ciertos casos, es conveniente tener un enlace amida a una cadena de PEG. En esos casos es conveniente unir un ácido N-Fmoc-amino-PEG-carboxílico a la resina formadora de amida anterior (por ejemplo, resina de amida de Rink y similares). El primer aminoácido de la cadena se puede acoplar como un N-Fmoc-aminoácido a la función amino de la cadena de PEG. La desprotección final dará el producto de péptido-NH-PEG-CO-NH₂ deseado.

La unión a la resina PAM o HMPA se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el aminoácido protegido por N α , por ejemplo el Boc-aminoácido, como su sal de amonio, cesio, trietilamonio, 1,5-diazabicyclo-[5.4.0]undec-5-eno, tetrametilamonio, o sal similar, en etanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), y similares, preferentemente la sal de cesio en DMF, con la resina a una temperatura elevada, por ejemplo entre aproximadamente 40 °C y 60 °C, preferentemente aproximadamente 50 °C, durante desde aproximadamente 12 hasta 72 horas, preferentemente

aproximadamente 48 horas. Esto dará con el tiempo el producto de ácido de péptido tras la escisión con ácido o una amida tras la aminólisis.

El N α -Boc-aminoácido se puede unir a la resina de benzhidrilamina por medio de, por ejemplo, un acoplamiento mediado por (DIC)/HOBt durante desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 24 horas, preferentemente aproximadamente 2 horas a una temperatura de entre aproximadamente 10 °C y 50 °C, preferentemente 25 °C en un disolvente tal como CH₂Cl₂ o DMF, preferentemente CH₂Cl₂.

Para los protocolos basados en Boc, el acoplamiento sucesivo de aminoácidos protegidos se puede llevar a cabo por métodos bien conocidos en la técnica, normalmente en un sintetizador de péptidos automatizado. Tras la neutralización con trietilamina, DIEA, N-metilmorfolina (NMM), colidina, o base similar, cada aminoácido protegido se introduce en aproximadamente alrededor de un exceso molar de 1,5 a 2,5 veces y el acoplamiento se lleva a cabo en un disolvente polar inerte, no acuoso, tal como CH₂Cl₂, DMF, N-metilpirrolidona (NMP), N,N-dimetilacetamida (DMA), o mezclas de los mismos, preferentemente en diclorometano a temperatura ambiente. Para los protocolos basados en Fmoc no se usa ácido para la desprotección, sino que una base, preferentemente DIEA o NMM, se incorpora normalmente en la mezcla de acoplamiento. Los acoplamientos se hacen normalmente en DMF, NMP, DMA o disolventes mixtos, preferentemente DMF. Agentes de acoplamiento representativos son N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropil-carbodiimida (DIC) u otra carbodiimida, tanto solos como en presencia de HOBt, O-acilureas, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBop), N-hidroxisuccinimida, otras N-hidroxiimidias, u oximas. Alternativamente, se pueden usar ésteres activos de aminoácidos protegidos (por ejemplo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo y similares) o anhídridos simétricos. Los agentes de acoplamiento preferidos son de la clase de aminio/uronio (nomenclaturas alternativas usadas por proveedores), tales como HBTU, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU), hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HCTU) y similares.

Un método preferido de unión a la resina de Fmoc-PAL-PEG-PS se puede llevar a cabo por desprotección del conector de resina con 20 % de piperidina en DMF, seguido por reacción del aminoácido N- α -Fmoc protegido, aproximadamente un exceso molar de 5 veces del N- α -Fmoc-aminoácido, usando HBTU: di-isopropiletilamina (DIEA) (1:2) en DMF en un sintetizador de péptidos asistido por microondas con un ciclo de acoplamiento máx de 5 min, 75 °C.

Ciertos análogos de la memoria descriptiva contienen un conector de PEG discreto (dPEG) en el extremo C. Dichos conectores son cadenas cortas de polietileno con un extremo amino y un extremo carboxilo. Así, son esencialmente aminoácidos no naturales y se tratan similarmente a los otros aminoácidos para la síntesis. Por ejemplo, el Fmoc-amidooxi-dPEG4-ácido está comercialmente disponible de Quanta Biodesign (n.º 10213) y se une a la resina de Rink o HMPA en la primera etapa de la síntesis de un modo similar al usado para los aminoácidos N-Fmoc o N-Boc descritos anteriormente. La desprotección con las condiciones normales de ácido fuerte proporciona el péptido modificado en el extremo carboxi con dPEG corto correspondiente con el ácido o extremo C de amida correspondiente.

Para este protocolo basado en Fmoc en el sintetizador de péptidos asistido por microondas, los grupos protectores de aminoácido N- α -Fmoc se retiran con 20 % de piperidina en DMF que contiene 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) 0,1 M, en un protocolo de desprotección doble durante 30 s y luego durante 3 min con una temperatura máxima fijada a 75 °C. HOBt se añade a la disolución de desprotección para reducir la formación de aspartimida. El acoplamiento del siguiente aminoácido emplea entonces un exceso molar de cinco veces usando HBTU:DIEA (1:2) con un ciclo de acoplamiento doble máx de 5 min, 75 °C.

Al final de la síntesis en fase sólida, el péptido completamente protegido se retira de la resina. Cuando el enlace con el soporte de resina es del tipo éster bencílico, la escisión se puede efectuar por medio de aminólisis con una alquilamina o fluoroalquilamina para péptidos con un extremo C de alquilamida, o por amonólisis con, por ejemplo, amoniaco/metanol o amoniaco/etanol para péptidos con un extremo C de amida sin sustituir, a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y 50 °C, preferentemente aproximadamente 25 °C, durante entre aproximadamente 12 y 24 horas, preferentemente aproximadamente 18 horas. Los péptidos con un extremo C de hidroxil se pueden escindir por HF u otro régimen de desprotección fuertemente ácido o por saponificación. Alternativamente, el péptido se puede retirar de la resina por transesterificación, por ejemplo, con metanol, seguido por aminólisis o saponificación. El péptido protegido se puede purificar por gel de sílice o HPLC de fase inversa.

Los grupos protectores de cadena lateral se pueden retirar del péptido tratando el producto de aminólisis con, por ejemplo, fluoruro de hidrógeno líquido anhidro en presencia de anisol u otro secuestrante de ion carbonio, tratamiento con complejo de fluoruro de hidrógeno / piridina, tratamiento con tris(trifluoroacetil)boro y ácido trifluoroacético, mediante reducción con hidrógeno y paladio sobre carbono o polivinilpirrolidona, o mediante reducción con sodio en amoniaco líquido, preferentemente con fluoruro de hidrógeno líquido y anisol a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y +10 °C, preferentemente a aproximadamente 0 °C, durante entre aproximadamente 15 minutos y 2 horas, preferentemente aproximadamente 1,5 horas.

Para péptidos en las resinas de tipo benzhidrilamina, la etapas de escisión y desprotección de resina se pueden combinar en una única etapa utilizando fluoruro de hidrógeno líquido y anisol como se ha descrito anteriormente o preferentemente mediante el uso de mezclas de escisión más suaves. Por ejemplo, para la resina PAL-PEG-PS, un

método preferido es mediante el uso de un protocolo de desprotección doble en el sintetizador de péptidos asistido por microondas usando una de las mezclas de escisión suaves conocidas en la técnica, tales como TFA/agua/tri-isopropilsilano/3,6-dioxa-1,8-octanoditiol (DODT) (92,5/2,5/2,5/2,5) durante 18 min a 38 °C cada vez. La escisión de materiales que contienen alquilglucósido ha mostrado la supervivencia del enlace alquilglucósido usando protocolos con relaciones de TFA/agua en el intervalo 9/1 a 19/1. Una mezcla típica es 94 % de TFA; 2 % de EDT; 2 % de H₂O; 2 % de TIS. Normalmente, el producto completamente desprotegido es precipitado y lavado con Et₂O frío (-70 °C a 4 °C), se disuelve en agua desionizada y se liofiliza.

La disolución de péptido puede desalarse (por ejemplo, con resina de intercambio aniónico BioRad AG-3®) y el péptido se purifica por una secuencia de etapas cromatográficas empleando cualquiera o todos de los siguientes tipos: intercambio iónico en una resina débilmente básica en la forma de acetato; cromatografía de adsorción hidrófoba en co-poli(estireno-divinilbenceno) sin derivatizar, por ejemplo Amberlite® XAD; cromatografía de adsorción en gel de sílice; cromatografía de intercambio iónico sobre carboximetilcelulosa; cromatografía de reparto, por ejemplo en Sephadex® G-25; distribución en contracorriente; cromatografía de fluidos supercríticos; o HPLC, especialmente HPLC de fase inversa en relleno de columna de fase unida a octil- u octadecilsililsílice (ODS).

En el presente documento también se proporcionan procesos de preparación de péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procesos que comprenden condensar sucesivamente aminoácidos protegidos en un soporte de resina adecuado, eliminar los grupos protectores y el soporte de resina, y purificar el producto, para proporcionar análogos de homólogos truncados fisiológicamente activos y análogos de los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento incorporan modificaciones de alquilglucósido como se ha definido anteriormente. Otro aspecto se refiere a procesos para preparar péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, procesos que comprenden el uso de procesos basados en síntesis en fase sólida asistidos por microondas o protocolos convencionales de síntesis de péptidos para condensar sucesivamente aminoácidos protegidos en un soporte de resina adecuado, eliminar los grupos protectores y el soporte de resina, y purificar el producto, para proporcionar análogos de péptidos fisiológicamente activos, como se ha definido anteriormente.

Ejemplo 3. Método de oxidación general para ácidos urónicos

A una disolución de 1-dodecil-β-D-glucopiranosido (Carbosynth) [2,0 g, 5,74 mmoles] en 20 ml de acetonitrilo y 20 ml de agua DI se añadió (diacetoxiyodo)benceno (Fluka) [4,4 g, 13,7 mmoles] y TEMPO (SigmaAldrich) [0,180 g, 1,15 mmoles]. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción fue seguida por espectrometría de masas (por ejemplo, LCQ ESI) y, tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se liofilizó a sequedad dando 1,52 g (rendimiento en bruto 73,1 %) del producto en bruto, ácido 1-dodecil β-D-glucurónico, como un polvo blanco, que se usó directamente para la síntesis en fase sólida sin más purificación. Este producto se preparó previamente por un proceso alternativo usando NaOCl como oxidante, como se describe en la memoria descriptiva, y también se ha usado para grupos alquilo más largos. Para grupos alquilo más largos, se usó 1,4-dioxano en lugar de acetonitrilo y la temperatura se aumentó hasta 30 °C. De una manera similar se preparan los ácidos urónicos de alquilsacáridos deseados usados para preparar los productos y reactivos descritos en el presente documento.

En un modo similar, pero usando, por ejemplo, los 1-octil-, 1-decil-, 1-undecil-, 1-tetradecil-, 1-hexadecil- y 1-octadecil-glucósidos correspondientes (comprados de Anatrache, Maumee, OH), se prepararon los ácidos urónicos de 1-alquilsacárido deseados que se usaron para preparar los productos y reactivos descritos en el presente documento. En un modo similar, pero usando, por ejemplo, los 1-octil-, 1-decil-, 1-undecil-, 1-tetradecil-, 1-hexadecil- y 1-octadecil-β-D-melibiósididos o β-D-maltósidos correspondientes (comprados de Anatrache, Maumee, OH), se prepararon los ácidos urónicos de 1-alquildisacárido deseados que se usaron para preparar los productos y reactivos descritos en el presente documento.

Ejemplo 4: Preparación de análogos de amida carboxiterminales (EU-A387)

Se preparó una muestra de la resina Fmoc-His-Alb-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Bip-Ser-Lys-Tyr-Leu-Glu-Ser-Lys(Alloc)-amida de Rink por adición secuencial de aminoácidos protegidos por N-alfa-Fmoc como se describe en el Ejemplo 1 y se desprotegeron en la posición de Lys-N-épsilon por incubación con Pd(PPh₃)₄ (0,5 eq) y DMBA (20 eq) en DMF/ CH₂Cl₂ (1:1) durante la noche en la oscuridad a temperatura ambiente. Tras lavar con DMF/ CH₂Cl₂, la cadena lateral de Lys se aciló con ácido 1'-dodecil-β-D-glucurónico en DMF/ CH₂Cl₂ mediante el uso de DIC/HOBt. La finalización del acoplamiento se comprobó por ninhidrina y el producto se lavó ampliamente con CH₂Cl₂.

La resina producto se somete a desprotección y escisión final a partir de la resina mediante tratamiento con la mezcla de escisión (94 % de TFA; 2 % de EDT; 2 % de H₂O; 2 % de TIS) durante un periodo de 240 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con Et₂O, para precipitar el producto, y se lavó ampliamente con Et₂O dando el producto peptídico del título en bruto después del secado a vacío.

La purificación se lleva a cabo en dos lotes por HPLC de fase inversa (C18). El péptido en bruto se cargó en una columna de HPLC de 4,1 × 25 cm a un caudal de 15 ml/min (15 % de modificador orgánico; tampón ácido acético) y se eluyó con un gradiente de 15-45 % de tampón B en 60 min a 50 °C. La fracción de producto se liofiliza dando el péptido producto del título con una pureza del 98,03 % por HPLC analítica (18,6 min; 30-60 % de CH₃CN en 0,1 % de TFA)/espectrometría de masas (M+1 pico = 2382,14). De una manera similar se prepararon los otros análogos de la divulgación, cuya caracterización se ilustra a continuación.

Los análogos de 1-metilo y 1-octilo correspondientes del compuesto del título se preparan de una manera similar, pero usando los reactivos ácido 1'-metil-β-D-glucurónico y ácido 1'-octil-β-D-glucurónico (Carbosynth). Los análogos de 1-decilo, 1-dodecilo, 1-tetradecilo, 1-hexadecilo, 1-octadecilo y 1-eicosilo y superiores correspondientes se preparan usando los ácidos urónicos de monosacárido y disacárido correspondientes, preparados como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, el 1-alquilglucuronilo, u otros análogos acilados urónicos, se pueden preparar por purificación inicial del péptido desprotegido o parcialmente desprotegido, seguido por acilación por el reactivo de ácido urónico deseado.

Ejemplo 5: Preparación de análogos de ácido carboxiterminales de péptido

Se preparo una muestra de resina de Boc-His(Trt)-Aib-Gln(Trt)-Gly-Thr(tBu)-Phe-Thr(tBu)-Ser(tBu)-Asp(OtBu)-Tyr(tBu)-Ser(tBu)-Lys(Boc)-Tyr(tBu)-Leu-Asp(OtBu)-Glu(O-Alil)-Gln(Trt)-Ala-Ala-Lys(Alloc)-Glu(O-tBu)-Phe-Ile-Lys(Dde)-Trp(Boc)-Leu-Leu-Gln(Trt)-Thr(tBu)-resina de HMPA (empezó a partir de Fmoc-Thr(tBu)-HMPA), sustitución 0,45 mmol/g), por adición secuencial de aminoácidos protegidos con N-alfa-Fmoc como se describe en el Ejemplo 1. Las cadenas laterales basadas en alilo en Glu y Lys se desprotegeron por incubación con Pd(PPh₃)₄ (0,5 eq) y DMBA (20 eq) en DMF/ CH₂Cl₂ (1:1) durante la noche en la oscuridad a temperatura ambiente. La resina se lavó con 0,5 % de DIEA en DMF (dos veces), 0,5 % de dietilditiocarbamato de sodio en DMF (dos veces) y DMF/ CH₂Cl₂ hasta que se obtuvo una resina de color amarillo claro. El enlace de lactama de cadena lateral se formó acoplando la Glu y Lys con DIC/HOBt (5 equivalentes) en DMF. La reacción se comprobó para su completitud con ninhidrina y se reacopló si fuera necesario. Tras el lavado por DMF/CH₂Cl₂, la cadena lateral de Lys se desprotegió por incubación con 5 % de hidrato de hidracina en DMF (10 equivalentes) dos veces, en cada caso durante 15 min. Tras el lavado por DMF/ CH₂Cl₂, el grupo amino de la cadena lateral del residuo de Lys desprotegido se hizo reaccionar con ácido 1'-tetradecil-β-D-melibiorónico en DMF/ CH₂Cl₂ mediante el uso de DIC/HOBt. La finalización del acoplamiento se comprobó por ninhidrina y el producto se lavó ampliamente con CH₂Cl₂. Cualquier acoplamiento que no estuvo completo por ninhidrina se volvió a realizar. En general, se obtuvieron 10-12 g de resina de producto peptídico a partir de una síntesis de 2 mmoles.

La resina producto se sometió a desprotección y escisión final a partir de la resina mediante tratamiento con la mezcla de escisión (94 % de TFA; 2 % de EDT; 2 % de H₂O; 2 % de TIS) durante un periodo de 240 min a temperatura ambiente. La mezcla se trató con Et₂O, para precipitar el producto, y se lavó ampliamente con Et₂O dando el producto peptídico del título en bruto después del secado a vacío. En general, se obtuvieron de 5 a 8 g de péptido producto en bruto.

La purificación se lleva a cabo en dos lotes por HPLC de fase inversa (C18). El péptido en bruto (1-1,5 g) se cargó en una columna de HPLC de 4,1 × 25 cm a un caudal de 15 ml/min (15 % de modificador orgánico; 0,1 % de tampón TFA) y se eluyó con un gradiente de 35-55 % de tampón B en 70 min a temperatura ambiente. La repurificación de las fracciones menos puras se hizo para las fracciones con una pureza de >70 %. La fracción de producto se liofilizó dando EU-A1077 con una pureza del 98,7 % por HPLC analítica (10,3 min; 45-75 % de CH₃CN en 0,1 % de TFA)/espectrometría de masas (1317,67, +3 cargas; 1976,13, +2 cargas; peso molecular 3950,44). De una manera similar se prepararon los otros análogos de la divulgación, cuya caracterización se ilustra a continuación.

Los análogos de 1-metilo y 1-octilo correspondientes del compuesto del título se preparan de una manera similar, pero usando los reactivos ácido 1'-metil-β-D-glucurónico y ácido 1'-octil-β-D-glucurónico (Carbosynth). De una manera similar, pero usando los ácidos 1-octil-, 1-decil-, 1-undecil-, 1-tetradecil-, 1-hexadecil- y 1-octadecil-β-D-glucurónicos correspondientes (preparados como se ha descrito anteriormente), se prepararon los productos de la divulgación. De una manera similar, pero usando 1-octil-, 1-decil-, 1-undecil-, 1-tetradecil-, 1-hexadecil- y 1-octadecil-β-D-melibiorónicos o β-D-maltourónicos correspondientes (preparados como se ha descrito anteriormente), se prepararon los productos y reactivos descritos en el presente documento. Alternativamente, el 1-alquilglucuronilo, u otros análogos acilados urónicos, se pueden preparar por purificación inicial del péptido desprotegido o parcialmente desprotegido, seguido por acilación por el reactivo de ácido urónico deseado. Alternativamente, la amonólisis del producto intermedio unido a la resina HMPA dará el extremo C de amida correspondiente.

El análisis y caracterización se hizo por HPLC/espectrometría de masas en modo de ion positivo usando los gradientes de eluyente facilitados en la siguiente tabla.

Nombre compuesto	de	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
EU-A387		2379,66	2380,14	18,6[b]
EU-A388		2393,69	2393,74	16,0 [a]
EU-A391		2317,62	2318,26	11,2 [b]
EU-A455		2988,36	2988,00	11,5 [b]
EU-A474		2570,86	2570,54	11,3 [b]
EU-A478		2459,75	2459,74	11,1 [b]
EU-A484		2544,86	2545,06	9,6 [b]
EU-A501		2904,2	2903,34	7,9 [b]
EU-A502		2776,07	2776,14	8,0 [b]
EU-A503		2704,98	2704,40	8,0 [b]
EU-A504		2548,80	2548,00	9,1 [b]
EU-A505		2392,61	2392,40	10,5 [b]
EU-A506		2305,53	2305,06	10,7 [b]
EU-A507		3763,23	3762,66	9,0 [b]
EU-A521		2303,56	2303,60	8,2 [c]
EU-A522		2315,60	2315,60	14,2 [d]
EU-A523		2615,94	2616,00	8,1 [b]
EU-A524		2459,75	2459,74	12,7 [d]
EU-A525		2459,75	2459,06	6,0 [c]
EU-A526		2473,75	2473,60	12,7 [d]
EU-A527		2390,64	2390,40	14,6 [d]
EU-A529		2546,83	2546,80	9,5 [b]
EU-A531		2546,83	2546,80	9,5 [b]
EU-A532		2559,00	2558,66	9,6 [b]
EU-A533		2560,96	2560,66	9,5 [b]
EU-A534		2544,99	2544,94	9,7 [b]
EU-A535		2573,05	2574,00	12,0 [b]
EU-A536		2602,96	2603,46	14,3 [b]
EU-A538		2516,99	2516,40	10,3 [b]
EU-A539		2657,20	2656,80	10,8 [b]
EU-A540		2685,20	2684,94	9,8 [c]
EU-A541		2713,20	2712,80	13,0 [c]
EU-A544		2631,94	2632,26	10,8 [b]
EU-A546		2687,94	2688,80	9,1 [c]
EU-A549		2388,67	2388,66	6,3 [e]
EU-A551		2444,67	2445,20	11,4 [e]
EU-A552		2472,67	2473,14	10,7 [f]
EU-A554		2560,86	2560,40	10,3 [c]
EU-A556		2616,86	2616,40	11,7 [e]
EU-A557		2644,86	2645,74	10,4 [f]

Nombre compuesto	de	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
EU-A560		2570,86	2571,06	8,3 [c]
EU-A562		2626,86	2626,66	9,9 [e]
EU-A563		2654,86	2655,06	8,7 [f]
EU-A565		2542,80	2542,54	9,5 [c]
EU-A567		2598,80	2599,06	12,0 [e]
EU-A568		2626,80	2626,54	10,1 [f]
Gradientes de HPLC en 0,1 % de TFA				
[a.] 35 al 65 % de CH ₃ CN durante 30 min.				
[b.] 30 al 60 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[c.] 35 al 65 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[d.] 25 al 55 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[e.] 40 al 70 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[f.] 45 al 75 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
HPLC en Phenomenex Luna C18 5 micras 250 × 4,6 mm.				

Compuestos adicionales sintetizados y analizados como se ha descrito anteriormente son:

Nombre compuesto	de	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
EU-A570		2656,16	2656,00	10,4 [b]
EU-A571		2684,16	2683,34	11,2 [c]
EU-A575		2670,16	2670,94	11,8 [b]
EU-A576		2698,16	2697,20	11,2 [c]
EU-A580		2668,20	2667,20	12,3 [b]
EU-A581		2696,20	2695,46	11,1 [c]
EU-A592		2724,20	2724,58	9,9 [e]
EU-A595		2682,20	2682,40	9,7 [c]
EU-A596		2710,20	2710,46	10,4 [c]
EU-A597		2738,20	2738,18	10,9 [e]
EU-A721		2461,85	2461,74	10,3 [b]
EU-A722		2475,85	2475,34	10,8 [b]
EU-A723		2459,88	2459,86	7,7 [c]
EU-A724		2473,88	2473,34	11,1 [b]
EU-A725		2471,92	2472,00	10,8 [b]
EU-A726		2557,03	2556,80	11,0 [b]
EU-A727		2485,92	2485,74	10,9 [b]
EU-A728		2513,92	2513,86	10,6 [c]
EU-A729		2541,92	2541,86	9,7 [e]
EU-A730		2569,92	2569,74	9,4 [f]

ES 2 985 732 T3

Nombre compuesto	de	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
EU-A731		2425,88	2425,32	10,6 [d]
EU-A732		2476,95	2476,40	9,4 [c]
EU-A733		2381,83	2382,02	11,4 [b]
EU-A734		2616,09	2616,18	11,4 [b]
EU-A750		1611,89	1611,56	9,4 [c]
EU-A751		1625,89	1625,35	9,7 [c]
EU-A752		1709,93	1709,41	11,7 [g]
EU-A753		1637,84	1637,46	12,5 [b]
EU-A754		1651,84	1651,18	9,9 [c]
EU-A755		1711,93	1711,46	10,3 [h]
EU-A756		1671,98	1671,37	9,8 [e]
EU-A757		1770,02	1769,17	14,9 [g]
EU-A770		3333,61	3334,65	9,5 [b]
EU-A771		3678,25	3677,96	11,3 [c]
EU-A772		3762,25	3763,35	14,9 [e]
EU-A773		3790,31	3791,31	11,1 [f]
EU-A774		3475,74	3477,15	10,5 [d]
EU-A775		3820,38	3821,52	10,4 [c]
EU-A776		3904,38	3905,76	10,2 [f]
EU-A777		3932,44	3933,69	9,7 [f]
EU-A792		3793,43	3793,52	8,9 [f]
EU-A793		3821,43	3821,60	10,8 [f]
EU-A794		3849,43	3848,78	10,5 [g]
EU-A945		3777,18	3777,54	12,2 [e]
EU-A948		3861,18	3862,14	13,0 [f]
EU-A993		3759,22	3759,00	9,3 [f]
EU-A994		3787,22	3787,44	11,4 [f]
EU-A995		3815,22	3815,52	14,5 [g]
EU-A996		3843,22	3843,12	12,3 [g]
EU-A999		3935,35	3934,66	13,4 [e]
EU-A1011		3854,21	3854,38	14,2 [c]
EU-A1017		3896,26	3895,77	12,3 [c]
EU-A1023		3921,35	3921,15	10,5 [e]
EU-A1024		3949,42	3950,22	5,8 [g]
EU-A1025		3977,47	3976,84	7,96 [g]
EU-A1026		4005,55	4004,64	12,8 [g]
EU-A1029		3939,31	3939,06	10,7 [e]
EU-A1032		4023,51	4025,22	13,9 [f]
EU-A1035		3840,21	3838,21	9,8 [e]
EU-A1041		3882,26	3880,50	9,6 [e]

Nombre compuesto	de	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
EU-A1044		3966,46	3965,46	12,6 [f]
EU-A 1167		3731,15	3731,42	8,9 [f]
EU-A 1168		3745,15	3745,20	10,8 [i]
EU-A 1173		3978,49	3977,00	12,9 [f]
EU-A1576		3922,37	3922,08	10,2 [e]
EU-A1577		3950,44	3949,95	10,3 [f]
EU-A1581		3923,35	3921,21	13,1 [j]
EU-A1587		3949,42	3949,92	9,6 [f]
EU-A1588		3977,47	3977,97	8,3 [f]
EU-A1589		4005,55	4005,18	9,2 [g]
EU-A1590		3922,37	3923,01	12,5 [j]
EU-A1591		3922,33	3922,80	12,4 [j]
EU-A1592		3923,35	3921,74	13,0 [j]
EU-A1595		3914,38	3915,45	11,5 [e]
EU-A1596		3942,43	3942,48	7,1 [g]
EU-A1598		3887,29	3886,80	12,4 [j]
EU-A1599		3888,31	3888,00	12,5 [j]
EU-A1601		4049,52	4051,35	10,1[e]
EU-A1602		4077,59	4075,41	12,4 [n]
EU-A1606		4050,46	4051,77	10,4[e]
EU-A1607		4078,53	4077,99	12,7 [n]
EU-A1611		4050,54	4051,44	10,1[e]
EU-A1612		4078,61	4078,86	12,3 [e]
EU-A1617		4079,55	4079,55	13,0 [j]
EU-A1620		4180,59	4181,49	11,0 [e]
EU-A1622		4208,66	4208,31	12,9 [j]
EU-A1627		4207,64	4208,28	12,8 [j]
EU-A1634		4035,78	4037,34	13,9 [e]
EU-A1635		4063,78	4065,54	9,5 [g]
EU-A1639		4169,54	4167,99	7,7 [k]
EU-A1645		4183,76	4182,60	13,2 [e]
EU-A1646		4211,99	4213,32	23,5 [l]
EU-A1647		4239,74	4239,21	12,2 [m]
EU-A1651		4345,89	4345,41	10,8 [o]
EU-A1679		3704,17	3704,85	9,0 [e]
EU-A1680		3732,17	3732,45	7,0 [f]
EU-A1681		3760,24	3761,31	8,8 [f]
EU-A1682		3788,24	3788,52	11,9 [f]
EU-A1710		3859,32	3859,71	6,4 [f]
EU-A1711		3887,39	3888,12	8,0 [f]

ES 2 985 732 T3

Nombre compuesto	de	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
EU-A1712		3915,39	3915,72	12,1 [e]
EU-A1713		3943,39	3943,32	11,2 [f]
EU-A1716		3860,26	3860,49	9,8 [e]
EU-A1717		3888,33	3889,23	8,4 [f]
EU-A1718		3916,33	3916,98	12,6 [i]
EU-A1719		3944,33	3944,31	9,0 [g]
EU-A1722		3989,37	3990,03	6,1 [f]
EU-A1723		4017,44	4017,54	7,8 [f]
EU-A1730		3916,35	3917,76	7,8 [f]
EU-A1734		3726,10	3726,63	14,0 [e]
EU-A1735		3754,10	3754,26	12,9 [f]
EU-A1739		3949,38	3950,31	13,0 [f]
EU-A1740		3977,43	3978,30	8,9 [g]
EU-A1745		3815,18	3815,10	13,8 [g]
EU-A1784		3915,35	3917,31	11,0 [f]
EU-A1785		3943,35	3944,40	14,6 [i]
EU-A1787		3916,25	3917,46	9,1 [g]
EU-A1788		3944,29	3945,45	10,8 [f]
EU-A1841		3788,20	3789,36	6,6 [f]
EU-A1842		3816,20	3817,80	11,3 [m]
EU-A1847		3727,08	3728,46	10,9 [f]
EU-A1848		3755,08	3756,96	10,2 [g]

Nombre compuesto	de	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
Gradientes de HPLC en 0,1 % de TFA				
[a] 35 al 65 % de CH ₃ CN durante 30 min.				
[b] 30 al 60 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[c] 35 al 65 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[d] 25 al 55 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[e] 40 al 70 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[f] 45 al 75 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[g] 50 al 80 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[h] 10 al 40 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[i] 30 al 90 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[j] 10 al 90 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[k] 30 al 95 % de CH ₃ CN durante 20 min.				
[l] 30 al 60 % de CH ₃ CN durante 30 min				
[m] 20 al 100 % de CH ₃ CN durante 20 min				
[n] 20 al 80 % de CH ₃ CN durante 20 min				
[o] 30 al 50 % de CH ₃ CN durante 20 min				
La HPLC se llevó a cabo en una columna analítica Phenomenex Luna C18 5 micras 250 × 4,6 mm.				

Ejemplo 6: Ensayo celular de los compuestos.

- 5 Los compuestos se pesaron con precisión en una cantidad de aproximadamente 1 mg y se ensayaron en ensayos celulares estándar (Cerep SA). La lectura es la cantidad de cAMP generado en las células tratadas con los compuestos de prueba, en modo agonista o antagonista. El ensayo usado fue la estimulación de niveles de cAMP en los ensayos celulares de glucagón (humano, clonado en células CHO) y GLP-1 (estirpe celular murina). Los ensayos se describen en Chicchi, G.G., et al. (1997) J Biol Chem 272: 7765-7769 y Runge, S., et al. (2003) Br J Pharmacol 138: 787-794.
- 10 Para el compuesto EU-A391, la respuesta celular de GLCR no cambia y la respuesta celular de GLP1R aumenta abruptamente con y CE₅₀ de 420 nM

Compuesto	Estructura	CE ₅₀ de GLP-1R (nM)	CE ₅₀ de R de glucagon murino (nM)
EU-A391	1-dodecilo	420	n.c.
EU-A455	1-dodecilo	59	770
EU-A474	1-dodecilo	3000	n.c.
EU-A478	1-dodecilo	n.c.	n.c.
EU-A484	1-dodecilo	n.c.	n.c.
EU-A501	1-dodecilo	20000	12000
EU-A502	1-dodecilo	9400	n.c.
EU-A503	1-dodecilo	n.c.	n.c.
EU-A504	1-dodecilo	3100	1100
EU-A505	1-dodecilo	8500	6100

Compuesto	Estructura	CE ₅₀ de GLP-1R (nM)	CE ₅₀ de R de glucagon murino (nM)
EU-A506	1-dodecilo	4600	1300
EU-A507	1-dodecilo	18	1
EU-A521	1-dodecilo	n.c.	n.c.
EU-A522	1-dodecilo	n.c.	9000
EU-A523	1-dodecilo	n.c.	n.c.
EU-A524	1-dodecilo	n.c.	n.c.
EU-A525	1-dodecilo	n.c.	n.c.
EU-A526	1-dodecilo	n.c.	n.c.
EU-A527	1-dodecilo	n.c.	5000
EU-A529	1-dodecilo	n.c.	7000
EU-A531	1-dodecilo	2100	1100
EU-A532	1-dodecilo	5000	2600
EU-A533	1-dodecilo	770	780
EU-A534	1-dodecilo	290	1900
EU-A535	1-tetradecilo	§4800	2100
EU-A536	1-hexadecilo	>10000	4400
EU-A538	1-dodecilo	270	n.c.
EU-A539	1-dodecilo	860	2300
EU-A540	1-tetradecilo	n.c.	8800
EU-A541	1-hexadecilo	800	5000
n.c. significa CE50 no calculable			
§ significa superagonista			

Se llevó a cabo una serie adicional de ensayos celulares usando ensayos celulares estándar (DiscoverX, ensayos de LeadHunter) usando lectura de estimulación de cAMP o activación de arrestina. Los compuestos se pesaron con precisión en una cantidad de aproximadamente 1 mg y se enviaron a DiscoverX para la dilución y ensayo. El ensayo usado fue para receptores de glucagón (humano, clonado en células CHO) y GLP-1 (humano, clonado en células CHO) en ensayos celulares.

5

Compuesto	CE ₅₀ de GLP-1R de cAMP (nM)	CE ₅₀ de GLP-1R de arrestina (nM)	CE ₅₀ de glucagon de cAMP R (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón de arrestina (nM)
EU-A507	0,01	9	0,02	100
EU-A534	87		1100	
EU-A538	55		3500	
EU-A750	>1000		>1000	
EU-A751	>1000		>1000	
EU-A752	146		>1000	
EU-A753	>1000		>1000	
EU-A754	360		>1000	
EU-A755	486		471	
EU-A756	611		>1000	
EU-A757	6,7		>1000	
EU-A770	0,01	2,3	0,5	>100

Compuesto	CE ₅₀ de GLP-1R de cAMP (nM)	CE ₅₀ de GLP-1R de arrestina (nM)	CE ₅₀ de glucagon de cAMP R (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón de arrestina (nM)
EU-A771	0,07	14,2	0,4	>100
EU-A772	0,07	8,4	5,4	>100
EU-A773	0,08	8,3	1,5	>100
EU-A774	0,009	6,8	0,15	22,7
EU-A775	0,16	17	0,3	33,6
EU-A776	1,2	>100	6,5	>100
EU-A777	0,1	34,5	0,6	73
EU-A792	<0,05	27,9	<0,05	
EU-A793	<0,05	23,8	<0,05	
EU-A794	0,05	59,4	0,18	
EU-A945	<0,05	9,4	0,06	
EU-A948	0,08	25,6	9,1	
EU-A992	0,009		0,019	
EU-A993	<0,05	12,3	<0,05	
EU-A994	0,05	10,2	<0,05	
EU-A995	0,035	59,5	0,15	
EU-A996	0,05	>100	0,87	
EU-A999	0,05		0,015	
EU-A1011	0,16		0,51	
EU-A1017	0,44		0,10	
EU-A1023	0,028		0,035	
EU-A1024	0,005		0,035	
EU-A1025	0,008		0,240	
EU-A1026	0,034		0,486	
EU-A1029	0,019		0,06	
EU-A1032	0,03		5,4	
EU-A1035	0,02		0,19	
EU-A1041	0,02		0,13	
EU-A1044	0,07		0,57	
EU-A1167	0,013		0,019	
EU-A1168	0,07		0,14	
EU-A1173	0,021		0,463	
EU-A1576	0,032		0,070	
EU-A1577	0,007		0,069	
EU-A1578	0,008		0,355	
EU-A1581	0,086		1,032	
EU-A1586	0,029		0,107	
EU-A1587	0,081		0,253	
EU-A1588	0,023		0,043	
EU-A1589	0,236		0,655	

Compuesto	CE ₅₀ de GLP-1R de cAMP (nM)	CE ₅₀ de GLP-1R de arrestina (nM)	CE ₅₀ de glucagon de cAMP R (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón de arrestina (nM)
EU-A1590	0,094		0,343	
EU-A1591	0,073		0,286	
EU-A1592	0,25		0,78	
EU-A1594	0,011		0,068	
EU-A1595	0,021		0,113	
EU-A1596	0,493		1,230	
EU-A1598	0,026		0,199	
EU-A1599	0,061		0,317	
EU-A1601	0,007		0,048	
EU-A1602	0,035		0,162	
EU-A1606	0,017		0,058	
EU-A1607	0,022		0,126	
EU-A1611	0,015		0,16	
EU-A1612	0,011		0,059	
EU-A1616	0,079		0,204	
EU-A1617	0,119		0,598	
EU-A1620	0,051		0,24	
EU-A1622	0,774		2,08	
EU-A1627	0,304		0,705	
EU-A1633	0,008		0,053	
EU-A1634	0,052		0,493	
EU-A1635	0,071		1,983	
EU-A1639	0,385		2,292	
EU-A1645	0,029		0,091	
EU-A1646	0,029		0,332	
EU-A1647	0,113		1,895	
EU-A1651	0,033		0,149	
EU-A1679	0,009		0,14	
EU-A1680	0,026		0,114	
EU-A1681	0,009		0,132	
EU-A1682	0,21		1,263	
EU-A1710	0,026		0,065	
EU-A1711	0,009		0,026	
EU-A1712	0,037		0,175	
EU-A1713	0,308		2,509	
EU-A1716	0,013		0,032	
EU-A1717	0,011		0,035	
EU-A1718	0,043		0,097	
EU-A1719	0,095		0,746	
EU-A1722	0,006		0,012	

Compuesto	CE ₅₀ de GLP-1R de cAMP (nM)	CE ₅₀ de GLP-1R de arrestina (nM)	CE ₅₀ de glucagon de cAMP R (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón de arrestina (nM)
EU-A1723	0,028		0,062	
EU-A1729	0,006		0,558	
EU-A1730	0,008		1,172	
EU-A1734	0,006		0,387	
EU-A1735	0,008		0,931	
EU-A1739	0,056		2,223	
EU-A1740	0,077		3,825	
EU-A1745	1,017		10.	
EU-A1784	0,048		1,907	
EU-A1785	0,239		5,145	
EU-A1787	0,246		10,0	
EU-A1788	0,232		10,0	
EU-A1841	0,316		0,475	
EU-A1842	1,209		2,109	
EU-A1847	0,032		1,95	
EU-A1848	0,060		3,064	

Ejemplo 7: Ensayo *in vivo* de compuestos - ratones db/db

5 Los 60 ratones db/db hembra B6BKS (D) Leprdb/J (raza 000697) para este estudio tuvieron aproximadamente 8 a 9 semanas de edad al llegar (Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine). Los ratones se aleatorizaron en peso y cada uno de dos grupos de tratamiento de 8 ratones hembra se administró con los productos experimentales, EU-A994, EU-A995 o EU-A1026, a niveles de dosis de 100 o 300 nmol/kg. Un grupo de 8 ratones hembra sirvió de control de vehículo y recibió el vehículo, 0,2 % de BSA en solución salina, pH 7,4. Un grupo adicional de 8 ratones hembra recibió el artículo de control positivo, liraglutida, en nivel de dosis de 50 nmol/kg. Los productos experimentales, vehículo y artículo de control positivo se administraron en el día 1, aproximadamente a las 0, 7 y 24 horas durante el estudio por inyección subcutánea en volumen de dosis de 6 ml/kg.

15 Se realizaron observaciones clínicas en la recepción, antes de la aleatorización y diariamente a partir de los días 1 a 5. Se midieron los pesos corporales y se registraron en la recepción, antes de la aleatorización y diariamente a partir de los días 1 a 5. Se midió el consumo de comida y se registró diariamente a partir de los días 1 a 5. Se recogieron muestras de sangre para el análisis de glucosa antes de la prueba (día -3) y 0, 1, 2, 4, 8, 10, 24, 48, 72 y 96 horas después de la primera dosis en el día 1. Al finalizar el estudio, todos los animales se sacrificaron y se desecharon los cadáveres sin evaluación adicional.

20 Se observaron cambios de peso corporal significativos frente al vehículo para liraglutida y EU-A994 de alta dosis y EU-A1026 de alta dosis en los días 2 y 3 y EU-A1026 de baja dosis en los días 3 y 4. En el análisis de consumo de comida, los animales tratados con liraglutida fueron significativamente diferentes del vehículo en los días 1 y 2, EU-A994 de alta dosis en el día 1, EU-A995 de baja dosis en el día 1 y 2, EU-A994 de alta dosis en el día 1, y dosis bajas y altas de EU-A1026 en el día 2 fueron significativamente diferentes de la liraglutida. Niveles de glucosa para liraglutida a las 10 horas y EU-A994 de alta dosis a las 10 y 24 horas fueron significativamente diferentes del vehículo. EU-A995 y EU-A1026 de baja dosis a las 10 horas fueron significativamente diferentes de liraglutida (Figura 5). De una manera similar, otros análogos de la serie se probaron para los efectos sobre la glucosa en sangre, peso corporal y consumo de comida.

Compuesto	Dosis (nmol/kg)	Ratones db/db - Glucosa media en sangre (mg/dl)			
		0 h	10 h	24 h	48 h
liraglutida	50	595	265	347	377
EU-A994	300	554	242	209	385
EU-A995	300	503	471	493	527

Compuesto	Dosis (nmol/kg)	Ratones db/db - Glucosa media en sangre (mg/dl)			
		0 h	10 h	24 h	48 h
EU-A1026	300	531	399	438	505
liraglutida	50	528	286	404	477
EU-A993	250	503	305	324	426
EU-A995	250	539	584	548	546
EU-A1023	50	507	310	355	375
EU-A1023	250	508	264	194	375
liraglutida	50	442	174	244	439
EU-A992	250	405	104	112	130
EU-A 1167	250	379	171	117	113
EU-A 1168	250	380	133	169	164

Ejemplo 8: Ensayo *in vivo* de compuestos - Ratones DIO

Se recibieron cincuenta (50) ratones macho C57BL/6J con obesidad inducida por la dieta (DIO) de JAX labs a las 6 semanas de edad. Los ratones se sometieron a muescas en la oreja para la identificación y se alojaron individualmente en jaulas de policarbonato ventiladas positivamente con aire filtrado por HEPA a una densidad de 5 ratones por jaula. La sala de animales se iluminó completamente con iluminación fluorescente artificial, con un ciclo controlado de 12 h de luz/oscuridad. Los intervalos relativos de temperatura y humedad normales en las salas de animales fueron 22 ± 4 °C y 50 ± 15 %, respectivamente. Se proporcionó a voluntad agua de grifo filtrada, acidificada a un pH de 2,8 a 3,1, y dieta hiperlipídica (Research Diets D12492; 60 kcal %).

Tras una aclimatación de 2 semanas, se aleatorizaron 50 ratones en grupos (n=10) como a continuación. Grupo 1. Tratado con vehículo; Grupo 2. EU-A994 de baja dosis; Grupo 3. EU-A594 de alta dosis; Grupo 4. EU-A1024 de baja dosis; Grupo 5. EU-A1024 de alta dosis. Los ratones fueron administrados SC en los días 1 (0, 7 h), 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24. Se registraron diariamente los pesos corporales y las observaciones junto a la jaula. Se registró semanalmente el consumo de comida y agua. Los ratones se sometieron a mediciones de RMN para determinar la composición grasa y magra del cuerpo completo en los días 1 (predosis) y 26. En el día 26, los ratones ayunaron durante la noche para una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Al día siguiente, se recogió la primera muestra de sangre por mella en la cola (t=0). Los ratones se administraron entonces con un bolo de 1,0 g/kg de glucosa. Se obtuvieron muestras de sangre por mella en la cola 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min después de la glucosa y la glucosa en plasma se determinó inmediatamente usando un glucómetro.

Sacrificio y obtención de tejido: Los ratones se sacrificaron en el día 28. Se procesó la sangre terminal en suero/plasma y las alícuotas se enviaron para análisis de glucosa, insulina y perfil de lípidos. La composición del cuerpo se determinó por RMN. El compuesto a modo de ejemplo EU-A1024 mostró una disminución de la fluctuación de glucosa en OGTT, disminución de la secreción de insulina basal, con secreción de insulina dependiente de glucosa potenciada, disminución del aumento de peso (Figura 10), disminución de la masa grasa, pero efectos mínimos sobre la masa magra (Figura 11).

Ejemplo 9: Estabilidad de la proteasa plasmática

Sumario del desarrollo del método bioanalítico I. Instrumentos usados, espectrómetro de masas API-4000, ESI positiva, barrido de RMN; inyector automático HPLC/CTC de Shimadzu con columna ACE C8 (2,1 × 50 mm, 5 µm), fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico, NH₄OAc 5 mM en agua, fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en CH₃CN, se inyectó 10 µl de muestra, II. Preparación de muestras estándar y QC: i. Se preparó 1 mg/ml de disolución madre en DMSO/CH₃CN (1/1), ii. Se prepararon disoluciones de trabajo estándar en 50 % de CH₃CN con la disolución madre. Las concentraciones de las disoluciones de trabajo fueron 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 y 20000 ng/ml, iii. Se añadieron 10 µl de las disoluciones de trabajo en 90 µl de blanco de plasma y se agitaron con vórtex, iv. Se añadieron 300 µl de disolución de patrón interno (verapamilo, 20 ng/ml en 100 % de CH₃CN), se agitó con vórtex y se centrifugó, v. Se transfirió el sobrenadante en una placa de inyección de HPLC para cargar en la columna de HPLC, vi. Las muestras estándar fueron a 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 y 2000 ng/ml. Las muestras de QC fueron a 5 (LQC), 50 (MQC) y 500 (HQC) ng/ml. Para la estabilidad en estudio del plasma, se prepararon las muestras de EU-A993, EU-A1023 y GLP-1 humano (7-36, Bachem) en plasma humano (aproximadamente 6-20 ng/ml o concentraciones similares por encima del límite de cuantificación) y se muestrearon en puntos de tiempo t=0, 0,5, 1, 2, 4, 8 h durante la incubación a 30 °C. Las muestras se trataron con disolución de patrón interno (100 % de CH₃CN) como se ha descrito anteriormente para precipitar las proteínas y los sobrenadantes se cargaron en una placa de inyección para cargarlas en la columna de HPLC para cuantificación por espectrometría de masas. Un gráfico de la

señal del compuesto (cantidad) frente al tiempo muestra la rápida disminución en GIP-1 (7-36) y esencialmente ningún cambio durante 8 h en la cantidad de compuesto intacto en el plasma humano para los compuestos de la divulgación (véase la Figura 8).

5 **Ejemplo 10: Usos de los compuestos**

Los péptidos y/o proteínas modificados covalentemente descritos en el presente documento son útiles para la prevención y el tratamiento de una variedad de enfermedades relacionadas con la obesidad, el síndrome metabólico, la enfermedad cardiovascular y la diabetes. Se pueden usar péptidos modificados con tensioactivo marcados
10 adecuadamente como sondas de diagnóstico.

Pautas de administración representativas incluyen oral, parenteral (incluyendo inyección subcutánea, intramuscular e intravenosa), rectal, yugal (incluyendo sublingual), transdérmica, inhalación ocular e intranasal. Un método atractivo y ampliamente usado para la administración de péptidos implica la inyección subcutánea de una formulación inyectable de liberación controlada. Otras vías de administración para la aplicación de los péptidos y/o proteínas modificados
15 covalentemente descritos en el presente documento son administración subcutánea, intranasal y por inhalación.

Ejemplo 11. Uso farmacéutico para el tratamiento de resistencia a la insulina.

Un paciente humano, con evidencia de síndrome de insulina o metabólico, se trata con EU-A596 por administración intranasal (200 µl) de un atomizador estándar usado en la técnica de una disolución del agente farmacéutico en solución salina fisiológica que contiene desde 0,5 hasta 10 mg/ml del agente farmacéutico y que contiene excipientes estándar, tales como alcohol bencílico. El tratamiento se repite según sea necesario para el alivio de síntomas, tales como obesidad, glucosa elevada en sangre y similares. De una manera similar, una disolución de EU-A596, y
20 excipientes seleccionados, en un disolvente a evaporar que contiene tal como un hidrofluoroalcano se administra intranasalmente por inhalador de dosis medida (MDI) según se necesite para reducir la resistencia a la insulina. El efecto del tratamiento se determina usando pruebas estándar que incluyen medición de los niveles de glucosa en sangre, índice de masa corporal y/o peso corporal y/o medición de las relaciones entre cintura y cadera.

De una manera similar, la administración de una cantidad ajustada por vías transyugal, intravaginal, inhalación, subcutánea, intravenosa, intraocular u oral se prueba para determinar el nivel de estimulación de GLP1R y/o GLCR en células en el cuerpo y para determinar efectos terapéuticos.

SECUENCIAS

La memoria descriptiva proporciona secuencias para SEQ. ID. NO. 1-3 y SEQ. ID. NO. 774-783, 785-797 y 1025-1029. Además, la Tabla 1 de la Figura 1 proporciona números de SEQ. ID para los compuestos EU-A300 a EU-A425 que tienen SEQ. ID. NO. 4-129, respectivamente, como se muestra en la Tabla 1 de la Figura 1. Los compuestos en la Tabla 1 de la Figura 1, y sus SEQ. ID. NO. respectivos mostrados en la Tabla 1 de la Figura 1, se incorporan por
35 este documento en la memoria descriptiva tal y como se presentó. Además, la Tabla 2 de la Figura 2 proporciona números de SEQ. ID para los compuestos EU-A426 a EU-A599 que tienen SEQ. ID. NO. 130-317, respectivamente, como se muestra en la Tabla 2 de la Figura 2. Los compuestos en la Tabla 2 de la Figura 2, y sus SEQ. ID. NO. respectivos mostrados en la Tabla 2 de la Figura 2, se incorporan por este documento en la memoria descriptiva tal y como se presentó. Además, la Tabla 3 de la Figura 3 proporciona números de SEQ. ID para los compuestos EU-A700 a EU-A1174 que tienen SEQ. ID. NO. 318-773; 798-806 respectivamente, como se muestra en la Tabla 3 de la Figura 3. Los compuestos en la Tabla 3 de la Figura 3, y sus SEQ. ID. NO. respectivos mostrados en la Tabla 3 de la Figura 3, se incorporan por este documento en la memoria descriptiva tal y como se presentó. Además, la Tabla 4 de la Figura 9 proporciona números de SEQ. ID para los compuestos EU-A1575 a EU-A1870 que tienen SEQ. ID. NO. 807-1024 y 1030-1107, respectivamente, como se muestra en la Tabla 4 de la Figura 9. Los compuestos en la Tabla 4 de la
40 Figura 9, y sus SEQ. ID. NO. respectivos mostrados en la Tabla 4 de la Figura 9, se incorporan por este documento en la memoria descriptiva tal y como se presentó.

REIVINDICACIONES

1. Un producto peptídico seleccionado de:

1)

5 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Lys(N-omega(1-tetradecil-alfa-D-melibiouonil))17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 819);

2)

10 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Lys(N-omega(1-hexadecil-alfa-D-melibiouonil))17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 820);

3)

15 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Lys(N-omega(1-octadecil-alfa-D-melibiouonil))17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 821);

4)

20 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Lys(N-omega(1-(13-carboxil-trideciloil)beta-D-glucuronil))17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1117);

5)

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloil)beta-D-glucuronil))17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1118);

6)

25 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloil)beta-D-glucuronil))17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1119);

7)

30 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Gln17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(13-carboxil-trideciloil)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1120);

8)

35 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Gln17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloil)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1121);

9)

40 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Gln17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-pentadeciloil)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1122);

10)

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Lys(N-omega(1-(13-carboxil-trideciloil)beta-D-glucuronil))17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1102, EU-A1865);

11)

45 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloil)beta-D-glucuronil))17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1103, EU-A1866);

12)

50 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloil)beta-D-glucuronil))17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1104, EU-A1867);

13)

55 His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Gln17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(13-carboxil-trideciloil)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1105, EU-A1868);

14)

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Gln17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloil)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1106, EU-A1869);

60 15)

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Gln17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloil)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1107, EU-A1870);

65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los residuos marcados con un asterisco (*) se unen para formar una lactama cíclica en la secuencia.

2. El producto peptídico de la reivindicación 1, que es:

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloxi)beta-D-glucuronil))17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1119), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El producto peptídico de la reivindicación 1, que es:

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Gln17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloxi)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1106, EU-A1869), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El producto peptídico de la reivindicación 1, que es:

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Gln17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloxi)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1107, EU-A1870), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende un producto peptídico de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el producto peptídico es:

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloxi)beta-D-glucuronil))17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1119), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el producto peptídico es:

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Gln17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloxi)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1106, EU-A1869), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde el producto peptídico es:

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Gln17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloxi)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1107, EU-A1870), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un producto peptídico para su uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, diabetes, síndrome metabólico, obesidad o enfermedad cardiovascular, en donde el producto peptídico es un producto peptídico de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El producto peptídico para su uso según la reivindicación 9, en donde el producto peptídico es:

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Tyr10-Ser11-Lys12-Tyr13-Leu14-Asp15-Glu*16-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloxi)beta-D-glucuronil))17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1119), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El producto peptídico para su uso según la reivindicación 9, en donde el producto peptídico es:

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Gln17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(15-carboxil-pentadeciloxi)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1106, EU-A1869), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El producto peptídico para su uso según la reivindicación 9, en donde el producto peptídico es:

His1-Aib2-Gln3-Gly4-Thr5-Phe6-Thr7-Ser8-Asp9-Glu*10-Ser11-Lys12-Tyr13-Lys*14-Asp15-Ser16-Gln17-Ala18-Ala19-Gln20-Glu21-Phe22-Ile23-Lys(N-omega(1-(17-carboxil-heptadeciloxi)beta-D-glucuronil))24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1107, EU-A1870), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El producto peptídico para su uso según la reivindicación 9, en donde el producto peptídico provoca pérdida de peso.

14. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, diabetes, síndrome metabólico, obesidad o enfermedad cardiovascular, comprendiendo la composición un producto peptídico de la reivindicación 1, y al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Figura 1
Tabla 1

SEQ. ID. NO.	1	5						10						15			20
EU-A300	4	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C8)-#					
EU-A301	5	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C12)-#					
EU-A302	6	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C16)-#					
EU-A303	7	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#					
EU-A304	8	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#					
EU-A305	9	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#					
EU-A306	10	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nat (2)	Lys(C8)-#					
EU-A307	11	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nat (2)	Lys(C12)-#					
EU-A308	12	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nat (2)	Lys(C16)-#					
EU-A309	13	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C8)-#					
EU-A310	14	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C12)-#					
EU-A311	15	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C16)-#					
EU-A312	16	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S					
EU-A313	17	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S					
EU-A314	18	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S					
EU-A315	19	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S					
EU-A316	20	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S					
EU-A317	21	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S					
EU-A318	22	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nat(2)	S					
EU-A319	23	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nat(2)	S					
EU-A320	24	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nat(2)	S					
EU-A321	25	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S					
EU-A322	26	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S					
EU-A323	27	H	Alb	Q	G	T	26FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S					
EU-A324	28	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S					
EU-A325	29	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S					
EU-A326	30	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S					
EU-A327	31	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S					
EU-A328	32	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S					
EU-A329	33	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S					
EU-A330	34	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S					

Figura 1 (continuación)
Tabla 1 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1			5					10					15			20		
EU-A331	35	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C8)-#
EU-A332	36	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C12)-#
EU-A333	37	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C16)-#
EU-A334	38	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C8)-#
EU-A335	39	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C12)-#
EU-A336	40	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	D	G	R	Lys(C16)-#
EU-A337	41	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C8)-#							
EU-A338	42	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C12)-#							
EU-A339	43	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	Lys(C16)-#							
EU-A340	44	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#							
EU-A341	45	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#							
EU-A342	46	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#							
EU-A343	47	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	Lys(C8)-#							
EU-A344	48	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	Lys(C12)-#							
EU-A345	49	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nal(2)	Lys(C16)-#							
EU-A346	50	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C8)-#							
EU-A347	51	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C12)-#							
EU-A348	52	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bip2E4MeO	Lys(C16)-#							
EU-A349	53	H	Alb	Q	G	T	2,6MeF	T	S	D	Bip	Lys(C8)-#							
EU-A350	54	H	Alb	Q	G	T	2,6MeF	T	S	D	Bip	Lys(C12)-#							
EU-A351	55	H	Alb	Q	G	T	2,6MeF	T	S	D	Bip	Lys(C16)-#							
EU-A352	56	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C8)-#			
EU-A353	57	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C12)-#			
EU-A354	58	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	L	S	K	Y	L	Lys(C16)-#			
EU-A355	59	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C8)-#			
EU-A356	60	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C12)-#			
EU-A357	61	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	Lys(C16)-#			
EU-A358	62	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C8)-#			
EU-A359	63	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C12)-#			
EU-A360	64	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Nal(2)	S	K	Y	L	Lys(C16)-#			
EU-A361	65	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip2E4MeO	S	K	Y	L	Lys(C8)-#			

Figura 1 (continuación)
Tabla 1 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1			5					10					15			20
EU-A362	66	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bp2E4MeO	S	K	Y	L	Lys(C12)-#	
EU-A363	67	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bp2E4MeO	S	K	Y	L	Lys(C16)-#	
EU-A364	68	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	E	S Lys(C8)-#
EU-A365	69	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S Lys(C8)-#
EU-A366	70	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S Lys(C12)-#
EU-A367	71	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	L	S	K	Y	L	E	S Lys(C16)-#
EU-A368	72	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S Lys(C8)-#
EU-A369	73	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S Lys(C12)-#
EU-A370	74	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S Lys(C16)-#
EU-A371	75	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nai(2)	S	K	Y	L	E	S Lys(C8)-#
EU-A372	76	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nai(2)	S	K	Y	L	E	S Lys(C12)-#
EU-A373	77	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Nai(2)	S	K	Y	L	E	S Lys(C16)-#
EU-A374	78	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2E4MeO	S	K	Y	L	E	S Lys(C8)-#
EU-A375	79	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2E4MeO	S	K	Y	L	E	S Lys(C12)-#
EU-A376	80	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2E4MeO	S	K	Y	L	E	S Lys(C16)-#
EU-A377	81	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S Lys(C8)-#
EU-A378	82	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S Lys(C12)-#
EU-A379	83	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S Lys(C16)-#
EU-A380	84	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S Lys(C8)-#
EU-A381	85	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S Lys(C12)-#
EU-A382	86	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	D	S Lys(C16)-#
EU-A383	87	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S Lys(C8)-#
EU-A384	88	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S Lys(C12)-#
EU-A385	89	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S Lys(C16)-#
EU-A386	90	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S Lys(C12)-#
EU-A387	91	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S Lys(C12)-#
EU-A388	92	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	S Lys(C12)-#
EU-A389	93	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	Alb	Y	L	E	S Lys(C12)-#
EU-A390	94	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Bip	S	K	Y	L	E	Alb Lys(C12)-#
EU-A391	95	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb Lys(C12)-#
EU-A392	96	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	L	D	Alb Lys(C12)-#

Figura 1 (continuación)
Tabla 1 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1			5				10				15				20
EU-A393	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	Lys(C12)-#				
EU-A394	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	NaI(2)	Alb	Lys(C12)-#				
EU-A395	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A396	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	NaI(2)	S	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A397	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A398	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A399	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A400	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A401	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A402	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A403	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	NaI(2)	Alb	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A404	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A405	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A406	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Alb-#
EU-A407	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	Lys(C12)-#		
EU-A408	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	Lys(C12)	-NHE1	
EU-A409	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	Lys(C12)	Alb-#	
EU-A410	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	Lys(C12)	Alb	
EU-A411	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	Alb	K	Y	Lys(C12)	Alb	
EU-A412	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	Lys(C12)	Alb	
EU-A413	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	
EU-A414	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Lys(C8)-#	
EU-A415	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Lys(C16)-#	
EU-A416	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Lys(C8)-#	
EU-A417	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Lys(C8)
EU-A418	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Lys(C12)
EU-A419	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Lys(C16)
EU-A420	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Lys(C8)
EU-A421	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Lys(C12)
EU-A422	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Lys(C16)
EU-A423	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	Alb	Lys(C8)

Figura 1 (continuación)

	SEQ. ID. NO.	1			5				10				15			20
EU-A424	128	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	L	D	S	Alb	Lys(C12) Ac5c-#
EU-A425	129	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	L	D	S	Alb	Lys(C16) Ac5c-#

MeF significa C-alfa-Me-Phe; Har significa C-alfa-Me-Arg; 2,6F-F significa 2',6'-difluoro-Phe; Bip2Et4MeO significa 2'-etil-4'-MeO-bifenilalanina.

Lys(C12) significa N-épsilon-(1'-dodecil-beta-D-glucuronil)-L-lisina y otros números de C significan el 1'-alquilglucuronido correspondiente.

significa extremo C de amida.

Figura 2
Tabla 2

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25
EU-A426	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C8) Alb-#	
EU-A427	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C12) Alb-#	
EU-A428	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C16) Alb-#	
EU-A429	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C8) Ac5c-#	
EU-A430	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C12) Ac5c-#	
EU-A431	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C16) Ac5c-#	
EU-A432	H Alb Q G T F T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C8) Alb-#	
EU-A433	H Alb Q G T F T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C12) Alb-#	
EU-A434	H Alb Q G T F T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C16) Alb-#	
EU-A435	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Ala Q Lys(C8) F Alb-#	
EU-A436	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C1) F Alb-#	
EU-A437	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C1) F Alb-#	
EU-A438	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C8) F Alb-#	
EU-A439	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C1) F Alb-#	
EU-A440	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C1) F Alb-#	
EU-A441	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C8) F Ac5c-#	
EU-A442	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C1) F Ac5c-#	
EU-A443	H Alb Q G T MeF T S S D Y S K Y L D S				Alb Lys(C1) F Ac5c-#	
EU-A435	H Alb Q G T MeF T S S D Y S E* Y L D K*				Alb Lys(C8) F Alb-#	
EU-A436	H Alb Q G T MeF T S S D Y S E* Y L D K*				Alb Lys(C1) F Alb-#	
EU-A437	H Alb Q G T MeF T S S D Y S E* Y L D K*				Alb Lys(C1) F Alb-#	

Figura 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25
EU-A438	H Aib Q G T MeF T S D Y S E* Y L D K* R Aib Ala Q Lys(C8) F Ac5c-#					
EU-A439	H Aib Q G T MeF T S D Y S E* Y L D K* R Aib Ala Q Lys(C1) F Ac5c-#					
EU-A440	H Aib Q G T MeF T S D Y S E* Y L D K* R Aib Ala Q Lys(C1) F Ac5c-#					
EU-A441	H Aib Q G T F T S D Y S E* Y L D K* R Aib Ala Q Lys(C8) F Ac5c-#					
EU-A442	H Aib Q G T F T S D Y S E* Y L D K* R Aib Ala Q Lys(C1) F Ac5c-#					
EU-A443	H Aib Q G T F T S D Y S E* Y L D K* R Aib Ala Q Lys(C1) F Ac5c-#					
EU-A444	H Aib Q G T F T S D Y S E* Y L D K* R Aib Ala Q Lys(C8) F Aib-#					
EU-A445	H Aib Q G T F T S D Y S E* Y L D K* R Aib Ala Q Lys(C1) F Aib-#					
EU-A446	H Aib Q G T F T S D Y S E* Y L D K* R Aib Ala Q Lys(C1) F Aib-#					
EU-A447	H Aib Q G T MeF T S D Y S K Y L D E* R Aib Ala K* Lys(C8) F Aib-#					
EU-A448	H Aib Q G T MeF T S D Y S K Y L D E* R Aib Ala K* Lys(C1) F Aib-#					
EU-A449	H Aib Q G T MeF T S D Y S K Y L D E* R Aib Ala K* Lys(C1) F Aib-#					
EU-A450	H Aib Q G T MeF T S D Y S K Y L D E* R Aib Ala K* Lys(C8) F Ac5c-#					
EU-A451	H Aib Q G T MeF T S D Y S K Y L D K* R Aib Ala K* Lys(C1) F Ac5c-#					
EU-A452	H Aib Q G T MeF T S D Y S K Y L D K* R Aib Ala K* Lys(C1) F Ac5c-#					
EU-A447	H Aib Q G T F T S D Y S K Y L D E* R Aib Ala K* Lys(C8) F Aib-#					
EU-A448	H Aib Q G T F T S D Y S K Y L D E* R Aib Ala K* Lys(C1) F Aib-#					
EU-A449	H Aib Q G T F T S D Y S K Y L D E* R Aib Ala K* Lys(C1) F Aib-#					

Figura 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

	SEQ. ID. NO.	1			5					10				15					20				25	
	EU-A450	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C8)	F	Ac5c-#
	EU-A451	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C12)	F	Ac5c-#
	EU-A452	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	K*	R	Alb	Ala	K*	Lys(C16)	F	Ac5c-#
	EU-A453	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	Lys(C12)	F	Alb-#
	EU-A454	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	Lys(C16)	F	Alb-#
	EU-A455	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C12)	F	Alb-#
	EU-A456	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C16)	F	Alb-#
	EU-A457	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C12)	F	Ac5c-#
	EU-A458	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C16)	F	Ac5c-#
	EU-A459	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	Lys(C12)	F	Ac5c-#
	EU-A460	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	R	Y	L	D	E*	R	A	A	K*	Lys(C16)	F	Alb-#
	EU-A461	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C12)	Alb-#				
	EU-A462	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Alb-#				
	EU-A463	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C12)	Ac5c-#				
	EU-A464	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C8)	Alb-#				
	EU-A465	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Lys(C16)	Alb-#				
	EU-A466	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C12)	Alb-#				
	EU-A467	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C8)	Alb-#				
	EU-A468	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C1)	Alb-#				
	EU-A469	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	Lys(C16)	Alb-#				
	EU-A470	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Alb	Lys(C16)	Alb-#				
	EU-A471	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Alb	Lys(C12)	Alb-#				
	EU-A472	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Alb	Lys(C8)	Alb-#				
	EU-A473	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C16)	Alb-#				

Figura 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

	SEQ. ID. NO.	1				5				10				15				20				25
EU-A474	193	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C12)	Alb-#		
EU-A475	194	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C8)	Alb-#		
EU-A476	195	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	Lys(C12)	Ac5c-#		
EU-A477	196	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Alb	Lys(C8)	#		
EU-A478	197	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Alb	Lys(C12)	#		
EU-A479	198	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	R	Alb	Lys(C16)	#		
EU-A480	199	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Alb	Lys(C8)	#	
EU-A481	200	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Alb	Lys(C12)	#	
EU-A482	201	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	Alb	Lys(C16)	#	
EU-A483	202	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	R	Alb	Lys(C8)	#	
EU-A484	203	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	R	Alb	Lys(C12)	#	
EU-A485	204	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	R	Alb	Lys(C16)	#	
EU-A486	205	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	R	Alb	Lys(C8)	#		
EU-A487	206	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	R	Alb	Lys(C12)	#		
EU-A488	207	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	R	Alb	Lys(C16)	#		
EU-A489	208	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Alb	R	Lys(C8)	#		
EU-A490	209	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Alb	R	Lys(C12)	#		
EU-A491	210	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	Alb	R	Lys(C16)	#		
EU-A492	211	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	D	hArg	Alb	Lys(C8)	#		
EU-A493	212	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	D	hArg	Alb	Lys(C12)	#		
EU-A494	213	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	D	hArg	Alb	Lys(C16)	#		
EU-A495	214	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	D	Alb	hArg	Alb	Lys(C8)	#	
EU-A496	215	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	D	Alb	hArg	Alb	Lys(C12)	#	
EU-A497	216	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	K	Y	L	D	Alb	hArg	Alb	Lys(C16)	#	
EU-A498	217	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	hArg	Alb	Lys(C8)	#		
EU-A499	218	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	hArg	Alb	Lys(C12)	#		

Figura 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25																							
EU-A501	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Q	Lys(C12) Alb	#							
EU-A502	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Lys(C12) Alb	#								
EU-A503	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A504	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A505	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A506	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A507	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C12)	W	L	M	N	T#
EU-A509	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Q	Lys(C12) Alb	#							
EU-A510	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Lys(C12) Alb	#								
EU-A511	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A512	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A513	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A514	H	S	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A515	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	A	Lys(C12) Alb	#								
EU-A516	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	Lys(C12) Alb	#									
EU-A517	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	Lys(C12) Alb	#									
EU-A518	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	Lys(C12) Alb	#									
EU-A519	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	Lys(C12) Alb	#									
EU-A520	H	A	E	G	T	F	T	S	D	V	S	S	Y	L	E	G	Q	A	Lys(C12) Alb	#									
EU-A521	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	A	Lys(C12) Alb	#								
EU-A522	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A523	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A524	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A525	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A526	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A527	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A528	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A529	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A530	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A531	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A532	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A533	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									
EU-A534	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	R	Lys(C12) Alb	#									

Figura 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

[illegible]

Figura 3 (continuación)

[illegible]

Figura 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1		5			10			15			20				25	30														
EU-A768	386	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A769	387	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A770	388	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	K	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A771	389	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A772	390	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A773	391	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A774	392	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	K	E	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A775	393	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A776	394	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A777	395	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A778	396	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A779	397	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A780	398	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A781	399	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A782	400	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A783	401	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A784	402	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A785	403	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A786	404	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A787	405	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A788	406	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A789	407	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	A	A	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#
EU-A790	408	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A791	409	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A792	410	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A793	411	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A794	412	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A795	413	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A796	414	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C8)	W	L	M	N	T	#
EU-A797	415	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C12)	W	L	M	N	T	#
EU-A798	416	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C14)	W	L	M	N	T	#
EU-A799	417	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C16)	W	L	M	N	T	#
EU-A800	418	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C18)	W	L	M	N	T	#
EU-A801	419	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C20)	W	L	M	N	T	#
EU-A802	420	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#

Figura 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1		5		10		15		20		25	30																			
EU-A803	421	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#
EU-A804	422	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#
EU-A805	423	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#
EU-A806	424	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#
EU-A807	425	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#
EU-A808	426	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#
EU-A809	427	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#
EU-A810	428	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#
EU-A811	429	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#
EU-A812	430	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#
EU-A813	431	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#
EU-A814	432	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A815	433	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A816	434	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A817	435	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A818	436	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A819	437	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A820	438	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#
EU-A821	439	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#
EU-A822	440	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#
EU-A823	441	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#
EU-A824	442	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#
EU-A825	443	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#
EU-A826	444	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C8)	#																	
EU-A827	445	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C12)	#																	
EU-A828	446	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C14)	#																	
EU-A829	447	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C16)	#																	
EU-A830	448	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C18)	#																	
EU-A831	449	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C20)	#																	
EU-A832	450	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C8)	#																	
EU-A833	451	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C12)	#																	
EU-A834	452	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C14)	#																	
EU-A835	453	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C16)	#																	
EU-A836	454	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C18)	#																	
EU-A837	455	H	Alb	Q	G	T	Ala	T	S	D	Y	Bip	Lys(C20)	#																	

Figura 3 (continuación)

	SEQ. ID. NO.	1			5				10				15				20		25		30
	EU-A838	456	H	Aib	Q	G	T	cMeF	T	S	D	Bip	Lys(C8)	#							
	EU-A839	457	H	Aib	Q	G	T	cMeF	T	S	D	Bip	Lys(C12)	#							
	EU-A940	458	H	Aib	Q	G	T	cMeF	T	S	D	Bip	Lys(C14)	#							
	EU-A841	459	H	Aib	Q	G	T	cMeF	T	S	D	Bip	Lys(C16)	#							
	EU-A842	460	H	Aib	Q	G	T	cMeF	T	S	D	Bip	Lys(C20)	#							
	EU-A843	461	H	Aib	Q	G	T	cMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C8)	#							
	EU-A844	462	H	Aib	Q	G	T	cMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C12)	#							
	EU-A845	463	H	Aib	Q	G	T	cMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C14)	#							
	EU-A846	464	H	Aib	Q	G	T	cMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C16)	#							
	EU-A847	465	H	Aib	Q	G	T	cMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C18)	#							
	EU-A848	466	H	Aib	Q	G	T	cMeFF	T	S	D	Bip	Lys(C20)	#							
	EU-A849	467	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C8)	A	
	EU-A850	468	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C12)	A	
	EU-A851	469	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C14)	A	
	EU-A852	460	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C16)	A	
	EU-A853	461	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C18)	A	
	EU-A854	462	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C20)	A	
	EU-A855	463	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C8)	A	
	EU-A856	464	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C12)	A	
	EU-A857	465	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C14)	A	
	EU-A858	466	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C16)	A	
	EU-A859	467	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C18)	A	
	EU-A860	468	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C20)	A	
	EU-A861	469	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C8)	A	
	EU-A862	470	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C12)	A	
	EU-A863	471	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C14)	A	
	EU-A864	472	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C16)	A	
	EU-A865	473	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C18)	A	
	EU-A866	474	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C20)	A	
	EU-A867	475	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C8)	A	
	EU-A868	476	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C12)	A	
	EU-A869	477	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C14)	A	
	EU-A870	478	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C16)	A	
	EU-A871	479	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C18)	A	
	EU-A872	480	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C20)	A	

Figura 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1			5				10			15									20					25					30		
EU-A873	481	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C8)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A874	482	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C12)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A875	483	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C14)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A876	484	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C16)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A877	485	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C18)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A878	486	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C20)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A879	487	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C8)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A880	488	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C12)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A881	489	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C14)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A882	490	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C16)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A883	491	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C18)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A884	492	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Lys(C20)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A885	493	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Q	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A886	494	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Q	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A887	495	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Q	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A888	496	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Q	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A889	497	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Q	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A890	498	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Q	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A891	499	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	Q	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#	
EU-A892	500	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A893	501	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A894	502	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A895	503	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A896	504	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A897	505	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A898	506	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A899	507	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A900	508	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A901	509	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A902	510	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#	
EU-A903	511	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C12)	W	L	L	N	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#
EU-A904	512	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C14)	W	L	L	N	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#
EU-A905	513	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Lys(C16)	W	L	L	N	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#
EU-A906	514	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#	
EU-A907	515	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	A	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#	

Figura 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1		5			10				15					20					25					30						
EU-A908	516	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C18)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A909	517	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C8)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A910	518	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C12)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A911	519	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C14)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A912	520	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C16)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A913	521	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C18)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A914	522	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C20)	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A915	523	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C8)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A916	524	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C12)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A917	525	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C14)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A918	526	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C16)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A919	527	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C18)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A920	528	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C20)	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	N	T	#
EU-A921	529	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A922	530	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A923	531	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A924	532	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A925	533	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A926	534	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A927	535	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A928	536	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A929	537	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A930	538	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A931	539	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	N	T	#	
EU-A932	540	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#
EU-A933	541	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#
EU-A934	542	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#
EU-A935	543	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#
EU-A936	544	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#
EU-A937	545	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#
EU-A938	546	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C8)	W	L	L	N	T	#
EU-A939	547	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C12)	W	L	L	N	T	#
EU-A940	548	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C14)	W	L	L	N	T	#
EU-A941	549	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C16)	W	L	L	N	T	#
EU-A942	550	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	Q	D	F	V	Lys(C18)	W	L	L	N	T	#

Figura 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1		5			10			15						20				25					30								
EU-A943	551	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	R	R	A	A	Q	D	F	V	Lys(C20)	W	L	L	N	T	#
EU-A944	552	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	R	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A945	553	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	R	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	Q	T	#
EU-A946	554	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	R	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	Q	T	#
EU-A947	555	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	R	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	Q	T	#
EU-A948	556	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	R	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	Q	T	#
EU-A949	557	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	A	R	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	Q	T	#
EU-A950	558	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A951	559	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A952	560	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A953	561	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A954	562	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A955	563	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A956	564	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A957	565	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A958	566	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A959	567	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A960	568	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A961	569	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A962	570	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C8)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A963	571	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A964	572	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A965	573	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A966	574	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A967	575	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	A	K	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A968	576	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C8)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A969	577	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C12)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A970	578	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C14)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A971	579	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C16)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A972	580	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C18)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A973	581	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Ab	Lys(C20)	A	A	A	R	E	F	I	A	W	L	L	Q	T	#
EU-A974	582	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A975	583	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A976	584	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A977	585	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#

Figura 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1		5			10			15					20					25		30											
EU-A978	586	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#	
EU-A979	587	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#	
EU-A980	588	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Lys(C8)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#	
EU-A981	589	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Lys(C12)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#	
EU-A982	590	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Lys(C14)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#	
EU-A983	591	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Lys(C16)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#	
EU-A984	592	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Lys(C18)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#	
EU-A985	593	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	A	Lys(C20)	D	F	V	Q	W	L	L	Q	T	#	
EU-A986	594	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C8)	W	L	M	Q	T	#	
EU-A987	595	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C12)	W	L	M	Q	T	#	
EU-A988	596	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C14)	W	L	M	Q	T	#	
EU-A989	597	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C16)	W	L	M	Q	T	#	
EU-A990	598	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C18)	W	L	M	Q	T	#	
EU-A991	599	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C20)	W	L	M	Q	T	#	
EU-A992	600	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A993	601	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C12)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A994	602	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C14)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A995	603	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C16)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A996	604	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C18)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A997	605	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C20)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A998	606	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(M8)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A999	607	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(M12)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1000	608	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(M14)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1001	609	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(M16)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1002	610	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(M18)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1003	611	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(M20)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1004	612	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(M8)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1005	613	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(M12)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1006	614	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(M14)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1007	615	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(M16)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1008	616	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(M18)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1009	617	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	R	E	F	I	Lys(M20)	W	L	L	Q	T	#	
EU-A1010	618	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(M8)	A	A	K	E	F	I	A	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1011	619	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(M12)	A	A	K	E	F	I	A	A	W	L	L	N	T	#
EU-A1012	620	H	G	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(M14)	A	A	K	E	F	I	A	A	W	L	L	N	T	#

Figura 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A1013 621	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1014 622	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1015 623	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1016 624	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1017 625	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1018 626	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1019 627	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1020 628	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1021 629	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1022 630	H	Ab	Q	Q	Q	Q	Q
EU-A1023 631	H	Ab	Q	Q	Q	Q	Q
EU-A1024 632	H	Ab	Q	Q	Q	Q	Q
EU-A1025 633	H	Ab	Q	Q	Q	Q	Q
EU-A1026 634	H	Ab	Q	Q	Q	Q	Q
EU-A1027 635	H	Ab	Q	Q	Q	Q	Q
EU-A1028 636	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1029 637	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1030 638	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1031 639	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1032 640	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1033 641	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1034 642	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1035 643	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1036 644	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1037 645	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1038 646	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1039 647	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1040 648	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1041 649	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1042 650	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1043 651	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1044 652	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1045 653	H	G	G	G	G	G	G
EU-A1046 654	H	αMePro	Q	Q	Q	Q	Q
EU-A1047 655	H	αMePro	Q	Q	Q	Q	Q

Figura 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1			5				10		15	20	25	30
EU-A1048	556	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C14)	#
EU-A1049	557	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C16)	#
EU-A1050	558	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C18)	#
EU-A1051	559	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C20)	#
EU-A1052	560	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C6)	#
EU-A1053	561	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C12)	#
EU-A1054	562	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C14)	#
EU-A1055	563	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C16)	#
EU-A1056	564	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C18)	#
EU-A1057	565	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C20)	#
EU-A1058	566	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C6)	#
EU-A1059	567	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C12)	#
EU-A1060	568	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C14)	#
EU-A1061	569	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C16)	#
EU-A1062	570	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C18)	#
EU-A1063	571	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	Lys(C20)	#
EU-A1064	572	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C6)	#
EU-A1065	573	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C12)	#
EU-A1066	574	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C14)	#
EU-A1067	575	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C16)	#
EU-A1068	576	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C18)	#
EU-A1069	577	H	Alb	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	Lys(C20)	#
EU-A1070	578	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	MetLys(C8)	#
EU-A1071	579	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	MetLys(C12)	#
EU-A1072	580	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	MetLys(C14)	#
EU-A1073	581	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	MetLys(C16)	#
EU-A1074	582	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	MetLys(C18)	#
EU-A1075	583	H	αMePto	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	MetLys(C20)	#
EU-A1076	584	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	MetLys(C6)	#
EU-A1077	585	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	MetLys(C12)	#
EU-A1078	586	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	MetLys(C14)	#
EU-A1079	587	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	MetLys(C16)	#
EU-A1080	588	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	MetLys(C18)	#
EU-A1081	589	H	αMePto	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBip	MetLys(C20)	#
EU-A1082	590	H	Alb	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBip	MetLys(C6)	#

Figura 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1				5					10					15				20				25				30
EU-A1083	691	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	MeLys(C12)	#														
EU-A1084	692	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	MeLys(C14)	#														
EU-A1085	693	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	MeLys(C16)	#														
EU-A1086	694	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	MeLys(C18)	#														
EU-A1087	695	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	MeLys(C20)	#														
EU-A1088	696	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	MeLys(C8)	#														
EU-A1089	697	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	MeLys(C12)	#														
EU-A1090	698	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	MeLys(C14)	#														
EU-A1091	699	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	MeLys(C16)	#														
EU-A1092	700	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	MeLys(C18)	#														
EU-A1093	701	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	MeLys(C20)	#														
EU-A1094	702	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me6	#														
EU-A1095	703	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me12	#														
EU-A1096	704	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me14	#														
EU-A1097	705	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me16	#														
EU-A1098	706	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me18	#														
EU-A1099	707	H	αMePro	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me20	#														
EU-A1100	708	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me6	#														
EU-A1101	709	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me12	#														
EU-A1102	710	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me14	#														
EU-A1103	711	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me16	#														
EU-A1104	712	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me18	#														
EU-A1105	713	H	αMePro	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me20	#														
EU-A1106	714	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me6	#														
EU-A1107	715	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me12	#														
EU-A1108	716	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me14	#														
EU-A1109	717	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me16	#														
EU-A1110	718	H	Ab	Q	G	T	αMeF	T	S	D	EtBp	Me18	#														
EU-A1111	719	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me20	#														
EU-A1112	720	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me6	#														
EU-A1113	721	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me12	#														
EU-A1114	722	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me14	#														
EU-A1115	723	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me16	#														
EU-A1116	724	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me18	#														
EU-A1117	725	H	Ab	Q	G	T	αMeFF	T	S	D	EtBp	Me20	#														

Figura 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1					5				10				15			20			25			30
EU-A1118	726	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C8) #											
EU-A1119	727	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C12) #											
EU-A1120	728	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C14) #											
EU-A1121	729	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C16) #											
EU-A1122	730	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C18) #											
EU-A1123	731	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C20) #											
EU-A1124	732	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C8) #											
EU-A1125	733	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C12) #											
EU-A1126	734	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C14) #											
EU-A1127	735	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C16) #											
EU-A1128	736	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C18) #											
EU-A1129	737	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C20) #											
EU-A1130	738	H	Alb	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C8) #											
EU-A1131	739	H	Alb	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C12) #											
EU-A1132	740	H	Alb	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C14) #											
EU-A1133	741	H	Alb	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C16) #											
EU-A1134	742	H	Alb	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C18) #											
EU-A1135	743	H	Alb	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	MeLys(C20) #											
EU-A1136	744	H	Alb	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C8) #											
EU-A1137	745	H	Alb	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C12) #											
EU-A1138	746	H	Alb	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C14) #											
EU-A1139	747	H	Alb	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C16) #											
EU-A1140	748	H	Alb	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C18) #											
EU-A1141	749	H	Alb	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	MeLys(C20) #											
EU-A1142	750	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	Me8	#										
EU-A1143	751	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	Me12	#										
EU-A1144	752	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	Me14	#										
EU-A1145	753	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	Me16	#										
EU-A1146	754	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	Me18	#										
EU-A1147	755	H	laMePro	Q	G	T	oMeF	T	S	D	Bip	Me20	#										
EU-A1148	756	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	Me8	#										
EU-A1149	757	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	Me12	#										
EU-A1150	758	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	Me14	#										
EU-A1151	759	H	laMePro	Q	G	T	oMeFF	T	S	D	Bip	Me16	#										

Figura 4

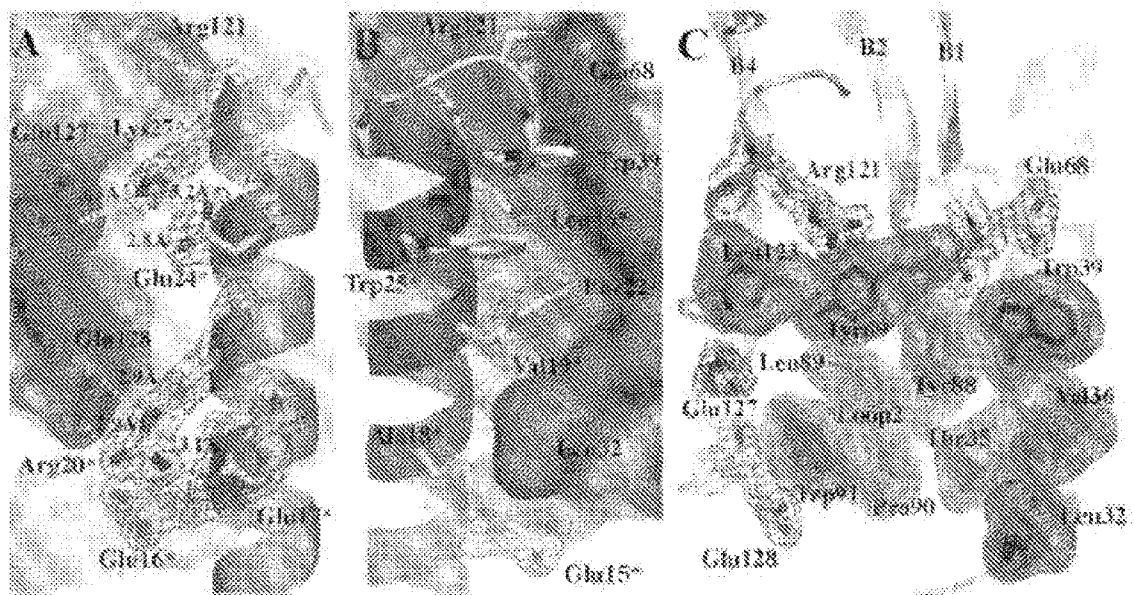


Figura 5

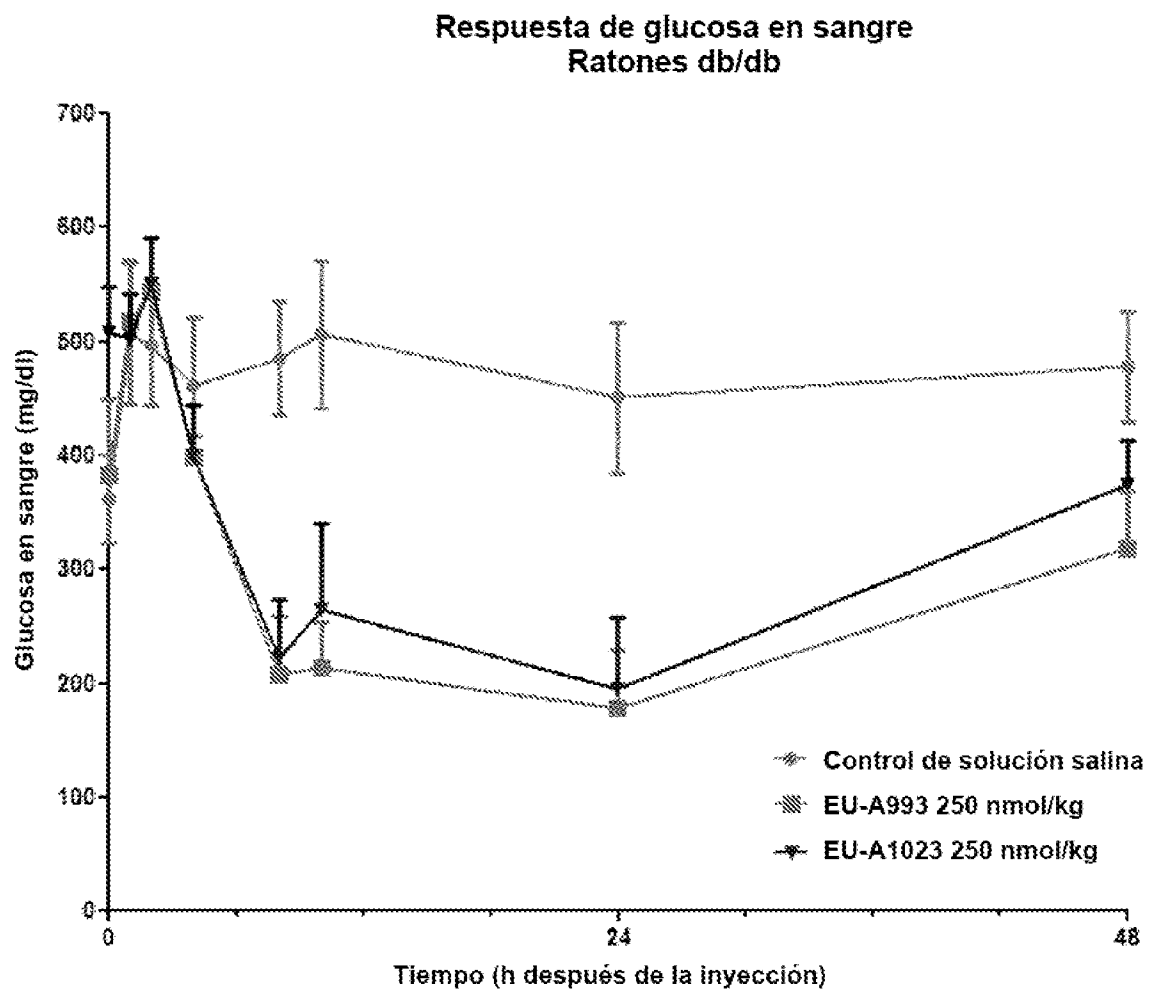
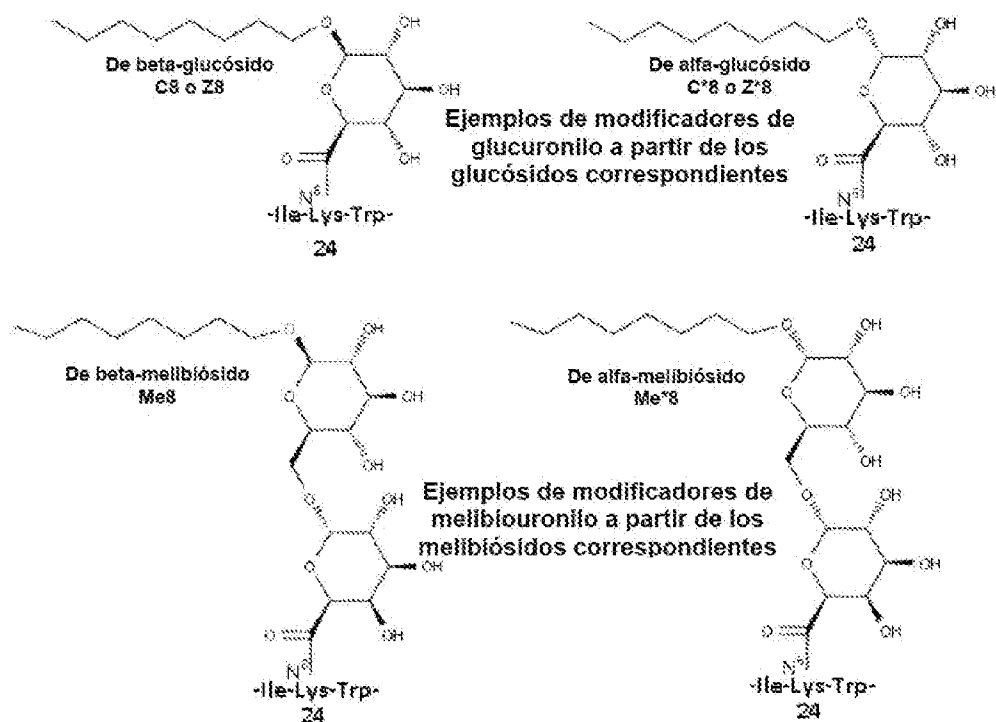
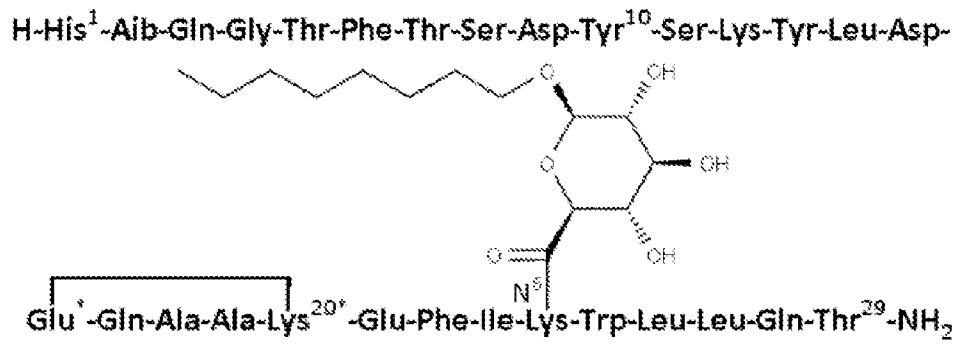


Figura 6



EU-A982	680	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	Lys(C8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1022	630	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	Lys(Me8)	W	L	L	Q	T	#
EU-A1169	801	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Q	A	A	K	E	F	Lys(Me*8)	W	L	L	Q	T	#

Figura 7



EU-A562	600	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(OS)	W	L	L	Q	T	#
---------	-----	---	-----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---	---	---	----	---	---	---	---------	---	---	---	---	---	---

Figura 8

Estabilidad in vitro de EU-A993, EU-A1023 y GLP-1 (7-36)
Plasma humano (37,4 °C)

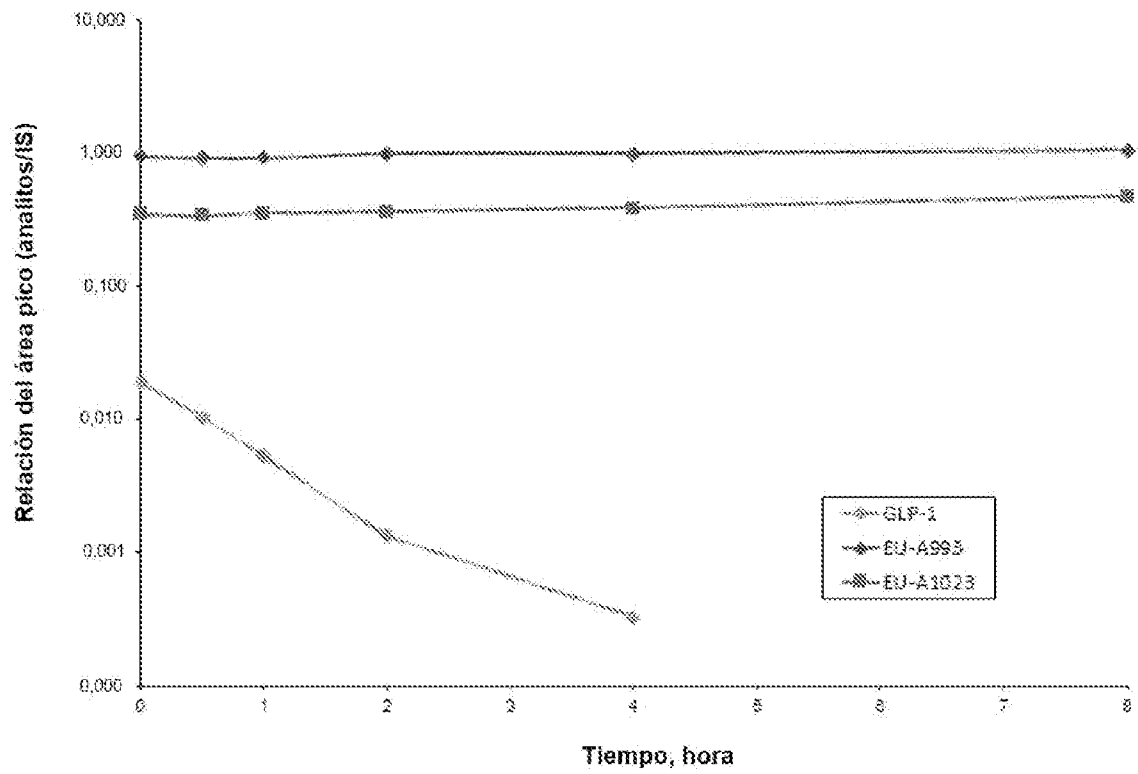


Figura 9
Tabla 4

	SEQ ID NO	1							10										20						25			29	30
EU-A1575	807	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1576	808	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1577	809	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1578	810	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1579	811	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1580	812	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1581	813	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1582	814	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1583	815	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1584	816	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1585	817	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	#
EU-A1586	818	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	#
EU-A1587	819	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	#
EU-A1588	820	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	#
EU-A1589	821	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	#
EU-A1590	822	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1591	823	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	#
EU-A1592	824	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	OH
EU-A1593	825	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	#
EU-A1594	826	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D									K*							L	Q	T	#

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5				10					15					20					25				29	30	
	EU-A1595	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me14)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1596	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me16)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1597	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me18)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1598	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me12)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1599	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Lys(Me12)	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1600	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me10)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1601	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me12)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1602	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me14)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1603	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me16)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1604	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me18)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1605	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me10)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1606	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me12)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1607	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me14)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1608	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me16)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1609	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me18)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1610	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me10)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1611	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me12)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1612	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me14)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1613	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me16)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1614	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Me18)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1615	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me10)	W	L	L	Q	T	OH

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5					10					15					20					25			29	30	
	EUA-A1616	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me12)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-A1617	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me14)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-A1618	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me16)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-A1619	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Me18)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-A1620	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me12)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-A1621	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me10)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-A1622	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me14)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-A1623	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me16)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-A1624	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me18)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-A1625	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me10)	W	L	L	Q	I	#
	EUA-A1626	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me12)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-A1627	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me14)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-A1628	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me16)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-A1629	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me18)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-A1630	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Me18)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-A1631	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EUA-A1632	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z'10)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EUA-A1633	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z'12)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EUA-A1634	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z'14)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EUA-A1635	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z'16)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EUA-A1636	H	Aib	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z'18)	W	L	L	Q	T	PEGa

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5				10					15					20					25			29	30		
	EU-A1637	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EU-A1638	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EU-A1639	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EU-A1640	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EU-A1641	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EU-A1642	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	L	Q	T	PEGa
	EU-A1643	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1644	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z10)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1645	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1646	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1647	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1648	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z18)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1649	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1650	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1651	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1652	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1653	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1654	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	L	Q	T	PEGb
	EU-A1655	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1656	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z10)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1657	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	L	Q	T	PEGc

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5				10					15					20					25			29	30		
	EU-A1658	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1659	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1660	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z18)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1661	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1662	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1663	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1664	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1665	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1666	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	L	Q	T	PEGc
	EU-A1667	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1668	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z10)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1669	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1670	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1671	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1672	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z18)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1673	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1674	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me10)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1675	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me12)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1676	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me14)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1677	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me16)	W	L	L	Q	I	PEGd
	EU-A1678	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	L	Q	I	PEGd

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5				10					15					20					25			29	30			
	EU-A1679	911	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1680	912	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z10)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1681	913	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1682	914	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1683	915	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1684	916	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1685	917	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z8)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1686	918	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z10)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1687	919	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1688	920	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1689	921	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1690	922	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z18)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1691	923	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z8)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1692	924	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z10)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1693	925	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z12)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1694	926	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z14)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1695	927	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z16)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1696	928	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z18)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1697	929	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z8)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1698	930	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z10)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1699	931	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z12)	W	L	L	Q	T	OH

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5				10					15					20				25			29	30			
	EUA-1700	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z14)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-1701	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z16)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-1702	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z18)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-1703	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z8)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-1704	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z10)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-1705	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z12)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-1706	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z14)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-1707	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z16)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-1708	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z18)	W	L	L	Q	T	OH
	EUA-1709	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z8)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1710	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z10)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1711	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z12)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1712	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z14)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1713	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z16)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1714	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS1(Z18)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1715	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z8)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1716	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z10)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1717	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z12)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1718	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z14)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1719	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z16)	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1720	H	AB	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS2(Z18)	W	L	L	Q	T	#

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5				10					15					20				25				29	30		
	EU-A1721	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z8)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1722	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z10)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1723	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z12)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1724	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z14)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1725	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z16)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1726	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	LysS3(Z18)	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1727	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Met0)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1728	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Met12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1729	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Met14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1730	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Met16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1731	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Met18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1732	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1733	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1734	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1735	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1736	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1737	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Met0)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1738	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Met12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1739	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Met14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1740	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Met16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1741	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Met18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1			5				10			15							20				25				29	30			
	EU-A1742	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1743	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1744	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1745	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1746	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1747	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1748	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1749	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1750	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1751	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1752	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1753	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1754	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1755	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1756	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1757	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1758	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1759	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1760	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1761	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1762	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1			5				10					15					20					25				29	30		
	EUA-1763	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS1(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1764	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1765	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1766	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS2(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1767	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1768	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1769	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	LysS3(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1770	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1771	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1772	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1773	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1774	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1775	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1776	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1777	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1778	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1779	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1780	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1781	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Me16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1782	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z10)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1783	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z12)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5			10			15				20			25			29	30								
	EU-A1784	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1785	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1785	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1787	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1788	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1789	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS2(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1790	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Z14)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1791	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Z16)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1792	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS3(Z18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1793	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Met0)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1794	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Met2)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1795	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Met4)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1795	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Met6)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1797	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Met8)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1798	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Met14)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1799	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Met15)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1800	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Met18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1801	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Met0)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1802	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Met2)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1803	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Met14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1804	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Met16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1			5				10					15				20						25			29	30			
	EUA-1805	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Met18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1806	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Met14)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1807	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Met16)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1808	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Met18)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1809	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Met10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1810	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Met12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1811	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Met14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1812	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Met18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1813	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Met18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1814	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Met14)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1815	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Met16)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1816	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Met18)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1817	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Z10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1818	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Z12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1819	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Z14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1820	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Z16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1821	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Z18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1822	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Z16)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1823	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS1(Z18)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1824	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EUA-1825	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1			5				10					15				20							25				29	30	
	EU-A1826	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1827	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1828	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1829	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z16)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1830	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS2(Z18)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1831	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1832	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1833	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1834	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1835	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1836	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z16)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1837	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS3(Z18)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1838	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Met14)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1839	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Met16)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1840	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Met18)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1841	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Z14)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1842	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Z16)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1843	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Lys(Z18)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1844	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Met14)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1845	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Met16)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1846	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Met18)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#

Figura 9 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1			5				10					15					20					25			29	30		
	EU-A1847	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
	EU-A1848	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
	EU-A1849	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
	EU-A1850	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met14)	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
	EU-A1851	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met16)	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
	EU-A1852	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met18)	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
	EU-A1853	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
	EU-A1854	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
	EU-A1855	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	E	W	L	Q	T	#
	EU-A1856	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met14)	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
	EU-A1857	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met16)	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
	EU-A1858	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Met18)	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
	EU-A1859	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z14)	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
	EU-A1860	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z16)	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
	EU-A1861	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	E	A	A	Lys(Z18)	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
	EU-A1862	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z12)	A	A	Gln	E	F	I	Lys(Z12)	W	L	Q	T	#
	EU-A1863	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z14)	A	A	Gln	E	F	I	Lys(Z14)	W	L	Q	T	#
	EU-A1864	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z16)	A	A	Gln	E	F	I	Lys(Z16)	W	L	Q	T	#
	EU-A1865	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z14CO ₂)	A	A	Gln	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
	EU-A1866	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z18CO ₂)	A	A	Gln	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#
	EU-A1867	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(Z18CO ₂)	A	A	Gln	E	F	I	Q	W	L	Q	T	#

Figura 10

% cambio de peso corporal desde el día 0 con tratamiento
Ratones C57Bl/6J JAX SP-M06

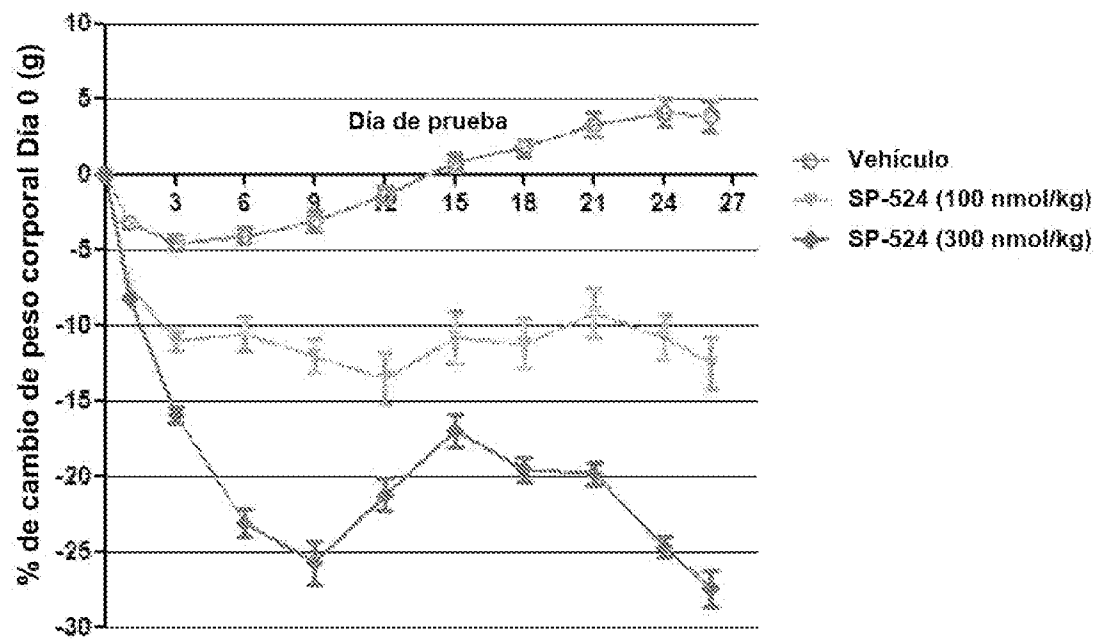


Figura 11

