

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 002 666**

51 Int. Cl.:

A61K 31/351 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61K 38/02 (2006.01)
A61K 47/64 (2007.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/54 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.01.2019** **PCT/US2019/012194**
87 Fecha y número de publicación internacional: **11.07.2019** **WO19136158**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.01.2019** **E 19704897 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024** **EP 3735295**

54 Título: **Compuestos farmacéuticos peptídicos mejorados para el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica y otros trastornos**

30 Prioridad:

03.01.2018 US 201862613396 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2025

73 Titular/es:

MEDERIS DIABETES, LLC (100.00%)
7515 Guinevere Drive
Sugar Land, Texas 77479, US

72 Inventor/es:

NESTOR, JOHN J.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

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

ES 3 002 666 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

Compuestos farmacéuticos peptídicos mejorados para el tratamiento de esteatohepatitis no alcohólica y otros trastornos

Campo de la divulgación

Los documentos WO2015184177, WO2014081864, US2015290334 y WO2012158965 divulgan productos peptídicos y su uso en el tratamiento de resistencia a la insulina, trastornos cardiovasculares, síndrome X, dolor, pérdida ósea y similares; sin embargo, ninguno de estos documentos divulga el uso de estos productos peptídicos para tratar un trastorno hepático.

La divulgación proporciona productos farmacéuticos peptídicos mejorados para el tratamiento de un trastorno hepático, tal como esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Resumen de la divulgación

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjunto.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1 a 11 no son de acuerdo con la presente invención y se presentan con propósitos de ilustración únicamente.

La figura 1 muestra productos peptídicos específicos, de los que todos ellos se incorporan en la divulgación.

La figura 2 muestra productos peptídicos específicos, de los que todos ellos se incorporan en la divulgación.

La figura 3 muestra productos peptídicos específicos, de los que todos ellos se incorporan en la divulgación.

La figura 4 muestra productos peptídicos específicos, de los que todos ellos se incorporan en la divulgación.

La figura 5 ilustra la estructura cristalina por rayos X del sitio de unión de la región N terminal/dominio extracelular del receptor de GLP-1 y muestra una región de unión a ligando hidrófoba crucial (Val¹⁹, Phe²², Trp²⁵ y Leu²⁶ del ligando exendina-4, y la secuencia de exendina-4 más allá de Glu₁₅ interactúa como una hélice anfífila con esta región).

La figura 6 ilustra la estructura de tres productos peptídicos representativos, EU-A992, EU-A1022 y EU-A1169, en que el grupo épsilon amino (cadena lateral) del residuo de lisina en la posición 24 del péptido forma un enlace amida con ácido 1-O-octil beta-D-glucurónico, ácido 1-O-octil beta-D-melibiorónico o ácido 1-O-octil alfa-D-melibiorónico, respectivamente.

La figura 7 es una ilustración más detallada de la estructura de EU-A992.

La figura 8 muestra las concentraciones de los productos peptídicos EU-A993 y EU-A1023 y la hormona natural GLP-1(7-36) a lo largo del tiempo durante incubación en plasma humano a 37 °C.

La figura 9 muestra la respuesta de glucosa en sangre de ratones db/db después de inyecciones subcutáneas de EU-A992, EU-A1167 y EU-A1168 (cada una a 250 nmol/kg) en t = 0 y 7 h.

La figura 10 muestra la pérdida de peso en ratones con obesidad inducida por la dieta (DIO) después de inyección subcutánea del producto peptídico EU-A1024 a dos dosis diferentes en los días 1 (en T = 0 y 7 h), 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24.

La figura 11 muestra el cambio en la masa de tejido graso en todo el cuerpo y la masa de tejido magro en los ratones DIO tratados como se mide por RMN en los días 1 (predosis) y 26.

Las figuras 12A-12B muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre el peso corporal en un modelo de ratón con obesidad inducida por la dieta (DIO) de NASH.

Las figuras 13A-13B muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre la masa de tejido graso en todo el cuerpo en ratones DIO-NASH.

Las figuras 14A-14B muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre los niveles plasmáticos de triglicéridos (TG) y colesterol total (TC) en ratones DIO-NASH.

Las figuras 15A-15B muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre los niveles plasmáticos de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) en ratones DIO-NASH.

La figura 16 muestra los efectos de compuestos de ensayo sobre el peso del hígado en ratones DIO-NASH.

Las figuras 17A-17E muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre la esteatosis hepática usando tinción con hematoxilina y eosina en ratones DIO-NASH (la estructura elíptica grande en la figura 17C es una vena).

Las figuras 18A-18B muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre la esteatosis hepática después de biopsia en términos de % de área afectada y contenido total de lípidos hepáticos como se determina por medición cuantitativa histológica en ratones DIO-NASH.

Las figuras 19A-19B muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre los niveles hepáticos de triglicéridos (TG) y colesterol total (TC) en ratones DIO-NASH.

La figura 20 muestra los efectos de compuestos de ensayo sobre el contenido total de colágeno de tipo 1 alfa 1 (col1a1) hepático medido inmunohistoquímicamente en ratones DIO-NASH.

La figura 21 muestra los efectos de compuestos de ensayo sobre el contenido total de galectina-3 hepática medido inmunohistoquímicamente en ratones DIO-NASH.

Las figuras 22A-22E muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre la puntuación de esteatosis hepática en ratones DIO-NASH.

Las figuras 23A-23E muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre la puntuación de inflamación hepática en ratones DIO-NASH.

Las figuras 24A-24E muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre la puntuación de hepatocitos vacuolados en ratones DIO-NASH.

Las figuras 25A-25E muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre la puntuación de NAS (puntuación de actividad de esteatosis hepática no alcohólica) en ratones DIO-NASH.

Las figuras 26A-26E muestran los efectos de compuestos de ensayo sobre la puntuación de fibrosis hepática en ratones DIO-NASH, donde la fibrosis hepática se evaluó por tinción con rojo sirio y ácido pícrico.

Las figuras 27A-27F muestran los efectos de compuestos de ensayo en ratones DIO-NASH sobre la expresión hepática de ARNm implicados en fibrosis, inflamación y reclutamiento y diferenciación de monocitos.

Las figuras 28A-28F muestran los efectos de compuestos de ensayo en ratones DIO-NASH sobre la expresión hepática de ARNm implicados en el reclutamiento y diferenciación de monocitos.

Las figuras 29A-29I muestran los efectos de compuestos de ensayo en ratones DIO-NASH sobre la expresión hepática de ARNm implicados en la formación de fibras fibróticas.

Las figuras 30A-30F muestran los efectos de compuestos de ensayo en ratones DIO-NASH sobre la expresión hepática de ARNm implicados en la activación de células hepáticas estrelladas y la proliferación de miofibroblastos.

Las figuras 31A-31F muestran los efectos de compuestos de ensayo en ratones DIO-NASH sobre la expresión hepática de ARNm implicados en la piroptosis.

Descripción detallada de la divulgación

Definiciones

Un producto peptídico para su uso de acuerdo con la invención es un producto peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno hepático, 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-heptadeciloxy)beta-D-glucuronil])17-Ala18-Ala19-Lys*20-Glu21-Phe22-Ile23-Gln24-Trp25-Leu26-Leu27-Gln28-Thr29-NH2 (SEQ. ID. NO. 1119), en donde Glu16* y Lys20* indican residuos que se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama; otros productos peptídicos y los usos descritos no son de acuerdo con la presente invención y se presentan con propósitos de ilustración únicamente.

Salvo que se definan de otro modo o se indique claramente de otro modo por su uso en este documento, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por los expertos en la materia a la que pertenece esta solicitud.

Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, la palabra "un/o" o "una" significa uno o más. Como se usa en este documento, la palabra "otro" significa un segundo o más.

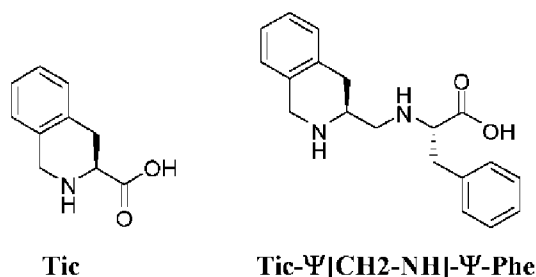
5 El acrónimo "aka" significa también conocido como.

El término "ejemplar", como se usa en este documento, significa "que sirve como ejemplo, caso o ilustración". Cualquier realización o rasgo caracterizado en este documento como "ejemplar" no tiene que interpretarse necesariamente como preferido o ventajoso sobre otras realizaciones o rasgos.

10 El término "aproximadamente" significa dentro de $\pm 10\%$ o 5% del valor especificado. Siempre que el término "aproximadamente" preceda el primer valor numérico en una serie de dos o más valores numéricos o en una serie de dos o más intervalos de valores numéricos, el término "aproximadamente" se aplica a cada uno de los valores numéricos en esa serie de valores numéricos o en esa serie de intervalos de valores numéricos.

15 Un "péptido" comprende dos o más residuos aminoácidos natural o/y no naturales ligados típicamente mediante enlaces peptídicos. Dichos aminoácidos pueden incluir variantes estructurales de origen natural, aminoácidos no proteinógenos de origen natural o/y análogos sintéticos de origen no natural de aminoácidos naturales. Los términos "péptido" y "polipéptido" se usan indistintamente en este documento. Los péptidos incluyen péptidos cortos (aproximadamente 2-20 aminoácidos), péptidos de longitud media (aproximadamente 21-50 aminoácidos) y péptidos largos (>aproximadamente 50 aminoácidos, que también pueden denominarse "proteínas"). Un producto peptídico puede comprender un resto tensioactivo fijado covalentemente a un péptido de no más de aproximadamente 50, 40 o 30 aminoácidos. Los péptidos sintéticos pueden sintetizarse usando un sintetizador automatizado de péptidos, por ejemplo. Los péptidos también pueden producirse de forma recombinante en células que expresan secuencias de ácido nucleico que codifican los péptidos. Se usa notación convencional en este documento para describir las secuencias peptídicas: el extremo a mano izquierda de una secuencia peptídica es el extremo amínico (N), y el extremo a mano derecha de una secuencia peptídica es el extremo carboxílico (C).

20 En este documento se usan abreviaturas convencionales de una letra y de tres letras para los aminoácidos comunes. Aunque las abreviaturas usadas en las secuencias de aminoácidos divulgadas en este documento representan L-aminoácidos salvo que se indiquen de otro modo como D- o DL- o el aminoácido sea aquiral, el isómero D equivalente en general puede usarse en cualquier posición (por ejemplo, para resistir la degradación proteolítica). Las abreviaturas para otros aminoácidos usados en este documento incluyen: Ac3c = ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico; Ac4c = ácido 1-aminociclobutano-1-carboxílico; Ac5c = ácido 1-aminociclopentano-1-carboxílico; Ac6c = ácido 1-aminociclohexano-1-carboxílico; Aib = ácido α -aminoisobutírico (o 2-metilalanina o C α -metilalanina); Bip = 3-(bifenil-4-il)alanina; Bip2Et = 3-(2'-etilbifenil-4-il)alanina; Bip2EtMeO = 3-(2'-etil-4'-metoxibifenil-4-il)alanina; Cit = citrulina; Deg = 2,2-dietilglicina; Dmt = (2,6-dimetil)tirosina; 2FPhe = (2-fluorofenil)alanina; 2FMePhe o 2FaMePhe = C α -metil-(2-fluorofenil)alanina; hArg = homoarginina; MeLys o α MeLys = C α -metil-lisina; MePhe o α MePhe = C α -metilfenilalanina; MePro o α MePro = C α -metilprolina; Nal1 o Nal(1) = 3-(1-naftil)alanina; Nal2 o Nal(2) = 3-(2-naftil)alanina; Nle = norleucina; Orn = ornitina; y Tmp = (2,4,6-trimetilfenil)alanina. El ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic) y un resto dipeptídico Tic-Phe con un enlace amida reducido entre los residuos (indicado como Tic- Ψ [CH₂-NH]- Ψ -Phe) tienen las siguientes estructuras:



45 Salvo que se indique específicamente de otro modo o el contexto lo indique claramente de otro modo, la divulgación abarca todas las formas de un péptido que pueden producirse, se produzca sintéticamente el péptido (por ejemplo, usando un sintetizador de péptidos) o por una célula (por ejemplo, por producción recombinante). Dichas formas de un péptido pueden incluir una o más modificaciones que pueden hacerse durante el transcurso de la producción sintética o celular del péptido, tal como una o más modificaciones postraduccionales, sean deliberadas o no la una o más modificaciones. Un péptido puede tener el mismo tipo de modificación en dos o más sitios diferentes, o/y puede tener dos o más tipos diferentes de modificaciones. Las modificaciones que pueden hacerse durante el transcurso de la producción sintética o celular de un péptido, incluyendo modificaciones químicas y postraduccionales, incluyen, sin limitación, glucosilación (por ejemplo, glucosilación N-ligada y glucosilación O-ligada), lipidación, fosforilación, sulfatación, acetilación (por ejemplo, acetilación del extremo N), amidación (por ejemplo, amidación del extremo C), hidroxilación, metilación, formación de un enlace disulfuro intramolecular o intermolecular, formación de una lactama entre dos cadenas laterales, formación de piroglutamato, y ubiquitinación. Un péptido puede tener una o más

modificaciones en cualquier parte, tal como el extremo N, el extremo C, una o más cadenas laterales aminoacídicas, o la cadena principal peptídica, o cualquier combinación de las mismas. Un péptido puede acetilarse en el extremo N o/y tiene un grupo carboxamida (-CONH₂) en el extremo C, que puede aumentar la estabilidad del péptido.

Posibles modificaciones de un péptido también incluyen eliminación de uno o más aminoácidos, adición/inserción de uno o más aminoácidos naturales o/y no naturales, o sustitución con uno o más aminoácidos naturales o/y no naturales, o cualquier combinación de las mismas o todas. Una sustitución puede ser conservadora o no conservadora. Dichas modificaciones pueden ser deliberadas, tales como mediante mutagénesis dirigida al sitio o en la síntesis química de un péptido, o pueden ser accidentales, tal como mediante mutaciones que surgen en la célula hospedadora que produce el péptido o mediante errores debidos a amplificación por PCR. Un aminoácido no natural puede tener la misma estructura química que el aminoácido natural equivalente, pero tener la estereoquímica D, o puede tener una estructura química diferente y la estereoquímica D o L. Los aminoácidos no naturales pueden utilizarse, por ejemplo, para promover la formación de hélice α o/y para aumentar la estabilidad del péptido (por ejemplo, para resistir la degradación proteolítica).

Un péptido que tiene una o más modificaciones con respecto a un péptido de referencia puede denominarse "análogo" o "variante" del péptido de referencia según lo apropiado. Un "análogo" típicamente conserva una o más propiedades esenciales (por ejemplo, unión al receptor, activación de un receptor o enzima, inhibición de un receptor o enzima, u otra actividad biológica) del péptido de referencia. Una "variante" puede conservar o no la actividad biológica del péptido de referencia, o/y puede tener una actividad biológica diferente. Un análogo o variante de un péptido de referencia puede tener una secuencia de aminoácidos diferente al péptido de referencia.

La expresión "sustitución conservadora" se refiere a sustitución de un aminoácido en un péptido con un aminoácido natural o no natural funcional, estructural o químicamente similar. Los siguientes grupos contienen cada uno aminoácidos naturales que son sustituciones conservadoras entre sí:

- 1) Glicina (Gly/G), alanina (Ala/A);
- 2) Isoleucina (Ile/I), leucina (Leu/L), metionina (Met/M), valina (Val/V);
- 3) Fenilalanina (Phe/F), tirosina (Tyr/Y), triptófano (Trp/W);
- 4) Serina (Ser/S), treonina (Thr/T), cisteína (Cys/C);
- 5) Asparagina (Asn/N), glutamina (Gln/Q);
- 6) Ácido aspártico (Asp/D), ácido glutámico (Glu/E); y
- 7) Arginina (Arg/R), lisina (Lys/K), histidina (His/H).

Los siguientes grupos contienen cada uno aminoácidos naturales que son sustituciones conservadoras entre sí:

- 1) no polares: Ala, Val, Leu, Ile, Met, Pro (prolina/P), Phe, Trp;
- 2) hidrófobos: Val, Leu, Ile, Phe, Trp;
- 3) alifáticos: Ala, Val, Leu, Ile;
- 4) aromáticos: Phe, Tyr, Trp, His;
- 5) polares no cargados o hidrófilos: Gly, Ala, Pro, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln, Tyr;
- 6) alifáticos que contienen hidroxilo o sulfhidrilo: Ser, Thr, Cys;
- 7) que contienen amida: Asn, Gln;
- 8) ácidos: Asp, Glu;
- 9) básicos: Lys, Arg, His; y
- 10) pequeños: Gly, Ala, Ser, Cys.

Los aminoácidos pueden agruparse como se expone a continuación:

- 1) hidrófobos: Val, Leu, Ile, Met, Phe, Trp;

2) aromáticos: Phe, Tyr, Trp, His;

3) hidrófilos neutros: Gly, Ala, Pro, Ser, Thr, Cys, Asn, Gln;

4) ácidos: Asp, Glu;

5) básicos: Lys, Arg, His; y

6) residuos que influyen en la orientación de la cadena principal: Pro.

Ejemplos de aminoácidos no naturales o no proteinógenos incluyen, sin limitación, análogos de alanina (por ejemplo, α -etilGly [ácido α -aminobutírico o Abu], α -n-propilGly [norvalina o Nva], α -*terc*-butilGly [Tbg], α -vinilGly [Vg o Vlg], α -alilGly [Alg], α -propargilGly [Prg], 3-ciclopropilAla [Cpa] y Aib), análogos de leucina (por ejemplo, Nle), análogos de prolina (por ejemplo, α -MePro), análogos de fenilalanina (por ejemplo, Phe(2-F), Phe(2-Me), Tmp, Bip, Bip(2'-Et-4'-OMe), Nal1, Nal2, Tic, α -MePhe, α -MePhe(2-F) y α -MePhe(2-Me)), análogos de tirosina (por ejemplo, Dmt y α -MeTyr), análogos de serina (por ejemplo, homoserina [isotreonina o hSer]), análogos de glutamina (por ejemplo, Cit), análogos de arginina (por ejemplo, hArg), análogos de lisina (por ejemplo, homolisina [hLys], Orn y α -MeLys), aminoácidos α,α -disustituidos (por ejemplo, Aib, α,α -dietilGly [Deg], α -ciclohexilAla [2-Cha], Ac3c, Ac4c, Ac5c y Ac6c), y otros aminoácidos no naturales divulgados en A. Santoprete *et al.*, J. Pept. Sci., 17:270-280 (2011). Los aminoácidos α,α -disustituidos pueden proporcionar restricción conformacional o/y estabilización de hélice α . Un enlace amida reducido entre dos residuos (como en, por ejemplo, Tic- Ψ [CH₂-NH]- Ψ -Phe) aumenta la resistencia a proteasas y también puede alterar, por ejemplo, la unión al receptor.

La divulgación abarca todas las sales farmacéuticamente aceptables de los péptidos, incluyendo aquellos con una carga neta positiva, aquellos con una carga neta negativa, y aquellos sin carga neta.

Los sacáridos incluyen monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos (por ejemplo, trisacáridos, tetrasacáridos y así sucesivamente). Un sacárido reductor existe en una forma de anillo y una forma de cadena abierta en equilibrio, que en general favorece la forma de anillo. Un sacárido funcionalizado de un resto esteroactivo tiene un grupo funcional adecuado para formar un enlace covalente con un aminoácido de un péptido.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático. Un grupo alquilo puede estar saturado o insaturado, y puede ser de cadena lineal (lineal), ramificado o cíclico. En algunos casos, un grupo alquilo no es cíclico. En algunos casos, un grupo alquilo contiene 1-30, 6-30, 6-20 o 8-20 átomos de carbono. Un grupo alquilo "sustituido" está sustituido con uno o más sustituyentes. El uno o más sustituyentes pueden seleccionarse independientemente de halógenos, nitro, ciano, oxo, hidroxilo, haloalcoxilo, ariloxilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoilo, carboxilo, carboxilato, ésteres, amidas, carbonatos, carbamatos, ureas, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, aralquilo, cadenas de alquilo que contienen un grupo acilo, heteroalquilo, heteroalíclico, arilo, alcoxiarilo, heteroarilo, compuestos naturales hidrófobos (por ejemplo, esteroides) y similares.

Un grupo alquilo como sustituyente puede ser un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, que puede denominarse "alquilo inferior". Ejemplos no limitantes de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo todas las formas isoméricas, tales como n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo), pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas, tales como n-pentilo) y hexilo (incluyendo todas las formas isoméricas, tales como n-hexilo).

Un grupo alquilo puede fijarse al átomo N α de un residuo (por ejemplo, Tyr o Dmt) de un péptido. un grupo N-alquilo puede ser alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado, o alquilo sustituido con arilo tal como bencilo, feniletilo o similares. Puede fijarse uno o dos grupos alquilo al átomo N α del residuo N terminal.

Un grupo alquilo puede ser un grupo 1-alquilo que está fijado a la posición C-1 de un sacárido (por ejemplo, glucosa) mediante un enlace glucosídico (por ejemplo, un enlace O-, S-, N- o C-glucosídico). Un grupo 1-alquilo puede ser un grupo alquilo C₁-C₃₀, C₆-C₃₀, C₆-C₂₀ o C₈-C₂₀ sin sustituir o sustituido.

Un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo 1-alquilo) puede estar sustituido con uno o más (por ejemplo, 2 o 3) grupos seleccionados independientemente de arilo, -OH, -OR¹, -SH, -SR¹, -NH₂, -NHR¹, -N(R¹)₂, oxo (=O), -C(=O)R², carboxilo (-CO₂H), carboxilato (-CO₂⁻), -C(=O)OR¹, -OC(=O)R³, -C(=O)N(R¹)₂, -NR⁴C(=O)R³, -OC(=O)OR⁵, -OC(=O)N(R¹)₂, -NR⁴C(=O)OR⁵, y -NR⁴C(=O)N(R¹)₂, en donde:

R¹ cada vez que aparece es independientemente hidrógeno, alquilo o arilo, o las dos veces que aparece R¹ y el átomo de nitrógeno al que estén conectados forman un anillo heterocíclico o heteroarilo;

R² cada vez que aparece es independientemente alquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

R³ cada vez que aparece es independientemente hidrógeno, alquilo, heterocíclico, arilo o heteroarilo;

R⁴ cada vez que aparece es independientemente hidrógeno o alquilo; y

R⁵ cada vez que aparece es independientemente alquilo o arilo.

Un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo 1-alquilo) puede estar sustituido de forma interna o/y terminal con un grupo carboxilo/carboxilato, un grupo arilo o un grupo -O-arilo. Un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo 1-alquilo) puede estar sustituido con un grupo carboxilo o carboxilato en el extremo distal del grupo alquilo. Un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo 1-alquilo) puede estar sustituido con un grupo arilo en el extremo distal del grupo alquilo. Un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo 1-alquilo) puede estar sustituido con un grupo -O-arilo en el extremo distal del grupo alquilo.

Los términos "halógeno", "haluro" y "halo" se refieren a fluoruro, cloruro, bromuro y yoduro.

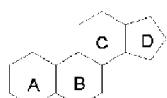
El término "acilo" se refiere a -C(=O)R, donde R es un grupo alifático que puede estar saturado o insaturado, y puede ser lineal, ramificado o cíclico. R puede contener 1-20, 1-10 o 1-6 átomos de carbono. Un grupo acilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos, tales como halógenos, oxo, hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilo, arilo, acilo, carboxilo, ésteres, amidas, compuestos naturales hidrófobos (por ejemplo, esteroides) y similares.

Los términos "heterociclilo" y "heterocíclico" se refieren a un grupo no aromático monocíclico o un grupo multicíclico que contiene al menos un anillo no aromático, en donde al menos un anillo no aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. El anillo no aromático que contiene uno o más heteroátomos puede estar fijado o condensado a uno o más anillos aromáticos saturados, parcialmente insaturados o aromáticos. Un grupo heterociclilo o heterocíclico puede tener de 3 a 15, o de 3 a 12 o de 3 a 10, o de 3 a 8, o de 3 a 6 átomos en el anillo. Los grupos heterociclilo o heterocíclicos incluyen, sin limitación, aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, azocanilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo (oxolanilo), tetrahidropiranilo, oxepanilo y oxocanilo.

El término "arilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo aromático monocíclico o un grupo multicíclico que contiene al menos un anillo de hidrocarburo aromático. Un grupo arilo puede tener de 6 a 15 o de 6 a 12, o de 6 a 10 átomos en el anillo. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftalenilo (naftilo), fluorenilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, bifenilo y terfenilo. El anillo de hidrocarburo aromático de un grupo arilo puede estar fijado o condensado a uno o más anillos saturados, parcialmente insaturados o aromáticos, por ejemplo, dihidronaftilo, indenilo, indanilo y tetrahidronaftilo (tetralinilo). Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 2 o 3) sustituyentes seleccionados independientemente de halógenos (incluyendo -F y -Cl), ciano, nitro, hidroxilo, alcoxi, tiol, alquiltio, alquilsulfóxido, alquilsulfona, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo (incluyendo fluoroalquilo tal como trifluorometilo), acilo, carboxilo, ésteres, amidas y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monocíclico o un grupo multicíclico que contiene al menos un anillo aromático, en donde al menos un anillo aromático contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S. El anillo heteroaromático puede estar fijado o condensado a uno o más anillos saturados, parcialmente insaturados o aromáticos que pueden contener solamente átomos de carbono o que pueden contener uno o más heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede tener de 5 a 15, o de 5 a 12, o de 5 a 10 átomos en el anillo. Los grupos heteroarilo monocíclicos incluyen, sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, pirazolinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo (tiofenilo), oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridonilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, piridazinonilo y triazinilo. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotienilo (benzotiofenilo), quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolizínilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, naftiridinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, dihidroisoindolilo y tetrahidroquinolinilo.

La expresión "núcleo esteroideo" se refiere al núcleo de esteroides que comprende una disposición de cuatro anillos condensados denominados A, B, C y D como se muestra a continuación:



Un núcleo esteroideo puede albergar uno o más grupos, tales como halógenos, hidroxilo, oxo, alquilo, acilo, carboxilo, ésteres, amidas y similares. Los restos que contienen núcleo esteroideo incluyen, aunque sin limitación, colesterol y similares.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia (por ejemplo, un ingrediente activo o un excipiente) que es adecuado para su uso en contacto con los tejidos y órganos de un sujeto sin irritación excesiva, respuesta alérgica, inmunogenia y toxicidad, es acorde a una relación de beneficio/riesgo razonable y es eficaz para

su uso pretendido. Un excipiente o vehículo "farmacéuticamente aceptable" de una composición farmacéutica también es compatible con los otros ingredientes de la composición.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto, es suficiente para prevenir, reducir el riesgo de desarrollo, retardar la aparición de, ralentizar la progresión de o provocar la regresión de la afección médica que se esté tratando, o para aliviar en alguna medida la afección médica o uno o más síntomas o complicaciones de esa afección, al menos en alguna fracción de los sujetos que toman ese compuesto. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, órgano o ser humano que busca un doctor en medicina o médico.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" incluyen aliviar, mejorar, inhibir el progreso de, revertir o anular una afección médica o uno o más síntomas o complicaciones asociados con la afección, y aliviar, mejorar o erradicar una o más causas de la afección. La referencia a "tratamiento" de una afección médica incluye prevención de la afección. Los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" incluyen evitar, reducir el riesgo de desarrollar y retardar la aparición de una afección médica o uno o más síntomas o complicaciones asociados con la afección.

La expresión "afecciones médicas" (o "afecciones" por abreviar) incluye enfermedades y trastornos. Los términos "enfermedades" y "trastornos" se usan indistintamente en este documento.

Obesidad y resistencia a la insulina

La obesidad da lugar a resistencia a la insulina, que es una capacidad disminuida de las células del cuerpo de responder a la estimulación con insulina a través de un número disminuido de receptores de insulina y un acoplamiento disminuido de receptores de insulina a sistemas cruciales de señalización intracelular. El estado obeso también da lugar a síndrome metabólico, que es un conjunto de trastornos que incluyen resistencia a la insulina, hipertensión, aterosclerosis, etc. La resistencia a la insulina a menudo provoca diabetes de tipo 2. La hiperglucemia prolongada aumenta el riesgo de complicaciones micro- y macrovasculares, neuropatía sensitiva, infarto de miocardio, apoplejía, mortalidad macrovascular y mortalidad por cualquier causa. La diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico y otras enfermedades asociadas con la obesidad y la resistencia a la insulina son grandes cargas financieras y sanitarias en todo el mundo.

Hormonas metabólicas

Las incretinas son hormonas metabólicas que inducen una disminución en los niveles de glucemia. Las incretinas se liberan después de comer y estimulan la producción y secreción de insulina desde las células beta pancreáticas de los islotes de Langerhans mediante un mecanismo dependiente de glucemia. Las incretinas también ralentizan la tasa de absorción de los nutrientes en el torrente sanguíneo al ralentizar el vaciado gástrico, lo que induce saciedad y, por tanto, suprime el apetito. Además, las incretinas inhiben la liberación de glucagón desde las células alfa de los islotes de Langerhans. Las dos incretinas principales son el péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y el péptido inhibidor gástrico (GIP, también conocido como polipéptido insulínico dependiente de glucosa), que se secretan por las células L intestinales y son miembros de la superfamilia de péptidos de glucagón. GLP-1 y GIP se degradan rápidamente por la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Las personas con diabetes de tipo 2 tienen secreción alterada de insulina desde las células beta pancreáticas en respuesta a GLP-1.

GLP-1 tiene otros efectos beneficiosos. Por ejemplo, GLP-1 estimula la proliferación de células beta pancreáticas, aumenta la sensibilidad periférica a la insulina y la captación de glucosa en el hígado y la producción de glucógeno, y mejora la función cardíaca (por ejemplo, función ventricular izquierda).

Como GLP-1, la oxintomodulina (OXM) deriva del preproglucagón y se secreta de células L en el intestino en respuesta a comer. OXM es esencialmente glucagón con una extensión C terminal de 8 residuos aminoácidos. OXM activa tanto el receptor de glucagón (GCGR) como el receptor de GLP-1 (GLP1R), pero con una potencia de 10 a 100 veces menor que el glucagón y GLP-1. OXM induce saciedad y reduce la grasa corporal (por ejemplo, el tejido adiposo blanco). OXM provoca pérdida de peso al reducir la ingesta de alimentos y la grasa corporal.

El glucagón se produce a partir de preproglucagón en células alfa pancreáticas de los islotes de Langerhans. El glucagón induce saciedad, induce lipólisis en el tejido adiposo y aumenta el gasto de energía. El glucagón reduce el peso corporal al reducir la ingesta de alimentos y estimular la quema de grasas.

Las secuencias de aminoácidos de las formas biológicamente activas de GLP-1, glucagón y oxintomodulina humanos se muestran a continuación:

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)

Glucagón:

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. 2)

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. 3)

Los residuos aminoácidos a lo largo de las secuencias de GLP-1 y glucagón pueden remplazarse mientras se conserve la actividad biológica. Por ejemplo, el remplazo por Ala se acepta bien en la región N terminal de GLP-1, especialmente en las posiciones 2, 3, 5, 8, 11 y 12 (Adelhorst *et al.*, J. Biol. Chem., 269:6275-6278 [1994]). Además, análogos N terminales cortos de GLP-1 pueden unirse potentemente y activar GLP1R (Mapelli *et al.*, J. Med. Chem., 52:7788-7799 [2009]; y Haque *et al.*, Peptides, 31:950-955 y 1353-1360 [2010]). Los análogos quiméricos que pueden unirse tanto a GLP1R como a GCGR pueden crearse injertando residuos C terminales de GLP-1 en los residuos N terminales de glucagón (Hjorth *et al.*, J. Biol. Chem., 269:30121-30124 [1994]).

La divulgación proporciona productos peptídicos que comprenden una hormona intestinal peptídica (por ejemplo, GLP-1, GLP, glucagón, oxintomodulina o una exendina [por ejemplo, exendina-4]), o un análogo o variante de la misma, que está fijada covalentemente a un resto tensioactivo. Los productos peptídicos son agonistas potentes del o de los receptores del péptido subyacente, promueven la homeostasis metabólica, y tienen una larga duración de acción y biodisponibilidad potenciada. En algunas realizaciones, los productos peptídicos son agonistas del receptor de GLP-1 (GLP1R). Los agonistas de GLP1R estimulan la secreción de insulina dependiente de glucemia y aumentan la sensibilidad a la insulina con un riesgo reducido de hipoglucemia, e inducen saciedad, que reduce la ingesta de alimentos y, por tanto, reduce el aumento de peso o provoca pérdida de peso. Los productos peptídicos para su uso de acuerdo con la invención son agonistas dobles de GLP1R y el receptor de glucagón (GCGR), que añade los beneficios de activación de GCGR, incluyendo estimulación de quema de grasas, pérdida de masa grasa corporal y prevención de hipoglucemia.

Productos peptídicos

Los péptidos y las proteínas a menudo tienen deficiencias en su uso como medicinas, incluyendo inestabilidad en la formulación, agregación, corta duración de acción y escasa biodisponibilidad. En este documento se divulgan productos peptídicos que tienen propiedades mejoradas como compuestos farmacéuticos, incluyendo aumento de estabilidad, semivida, duración de acción y biodisponibilidad, e inmunogenia reducida. Los productos peptídicos comprenden un péptido fijado covalentemente a un resto tensioactivo que contiene un grupo sacárido hidrófilo y un grupo hidrófobo. En algunas realizaciones, el péptido está fijado al grupo sacárido que, a su vez, está fijado al grupo hidrófobo. En algunas realizaciones, el péptido es una hormona metabólica, tal como GLP-1, glucagón, oxintomodulina o una exendina (por ejemplo, exendina-4), o un análogo o variante de la misma. Los productos peptídicos son útiles para tratar, por ejemplo, la resistencia a la insulina, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, y afecciones ligadas a ello, tales como NASH y PCOS.

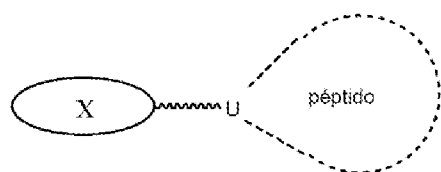
Un producto peptídico puede comprender GLP-1 o un análogo o variante del mismo fijado covalentemente a un resto tensioactivo (por ejemplo, un glucósido alquílico tal como 1-álquil glucósido). El péptido de GLP-1 puede tener una secuencia de aminoácidos o estructura natural o no natural. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido (por ejemplo, con un grupo carboxilo/carboxilato, arilo o oxiarilo). En determinadas realizaciones, el glucósido alquílico es un ácido 1-O-álquil β-D-glucurónico.

Un producto peptídico puede comprender glucagón o un análogo o variante del mismo fijado covalentemente a un resto tensioactivo (por ejemplo, un glucósido alquílico tal como 1-álquil glucósido). El péptido de glucagón puede tener una secuencia de aminoácidos o estructura natural o no natural. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido (por ejemplo, con un grupo carboxilo/carboxilato, arilo o oxiarilo). En determinadas realizaciones, el glucósido alquílico es un ácido 1-O-álquil β-D-glucurónico.

Un producto peptídico puede comprender oxintomodulina o un análogo o variante del mismo fijado covalentemente a un resto tensioactivo (por ejemplo, un glucósido alquílico tal como 1-alquil glucósido). El péptido de oxintomodulina puede tener una secuencia de aminoácidos o estructura natural o no natural. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido (por ejemplo, con un grupo carboxilo/carboxilato, arilo o oxiarilo). El glucósido alquílico puede ser un ácido 1-O-alquil β-D-glucurónico.

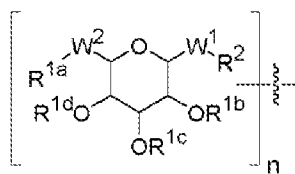
Un producto peptídico puede comprender exendina (por ejemplo, exendina-4) o un análogo o variante del mismo fijado covalentemente a un resto tensioactivo (por ejemplo, un glucósido alquílico tal como 1-alquil glucósido). El péptido de exendina puede tener una secuencia de aminoácidos o estructura natural o no natural. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido (por ejemplo, con un grupo carboxilo/carboxilato, arilo o oxiarilo). En determinadas realizaciones, el glucósido alquílico es un ácido 1-O-alquil β-D-glucurónico.

Algunas realizaciones se refieren a productos peptídicos de fórmula I-A que comprenden un tensioactivo X fijado 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 resto de fórmula I:



Fórmula I

en donde:

R^{1a} cada vez que aparece es independientemente un enlace, H, un grupo protector, un sacárido, un grupo alquilo C_1 - C_{30} sin sustituir o sustituido, un grupo aralquilo (-alquilarilo) sin sustituir o sustituido, un grupo alquiloarilo sin sustituir o sustituido, o un grupo que contiene núcleo esteroideo;

R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} cada vez que aparecen son independientemente un enlace, H, un grupo protector, un sacárido, un grupo alquilo C_1 - C_{30} sin sustituir o sustituido, un grupo aralquilo sin sustituir o sustituido, un grupo alquiloarilo sin sustituir o sustituido, o un grupo que contiene núcleo esteroideo;

R^2 cada vez que aparece es independientemente un enlace, un enlace a U, H, un grupo alquilo C_1 - C_{30} sin sustituir o sustituido, un grupo aralquilo sin sustituir o sustituido, un grupo alquiloarilo sin sustituir o sustituido, un grupo que contiene núcleo esteroideo, -NH-, -S-, -O-NH-, un espaciador, -triazolo-, -NH(C=O)-CH₂- o -(CH₂)_m-maleimida-;

W^1 cada vez que aparece es independientemente -CH₂-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂NH-, -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(C=S)- o -(C=S)-NH-;

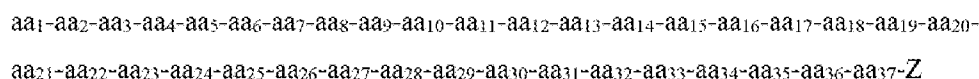
W^2 cada vez que aparece es independientemente -O-, -S-, -NH- o -CH₂-;

al menos una aparición de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} o R^2 es un alquilo C_1 - C_{30} sin sustituir o sustituido, aralquilo, alquiloarilo o grupo que contiene núcleo esteroideo;

m es un número entero de 1 a 10; y

n es 1, 2 o 3; y

el péptido tiene fórmula II:



Fórmula II (SEQ. ID. NO. 1108)

en donde:

Z es -OH, -NHR³ o -N(R⁴)His, en donde:

- 5 R³ es H, alquilo C₁-C₁₂ sin sustituir o sustituido, o un grupo que contiene PEG de menos de 10 Da; y
R⁴ es H, acilo C₂-C₁₀ (por ejemplo, acetilo) o -C(=O)-arilo (por ejemplo, benzoílo); aa₁ es His, N(R³)His, N(R⁴)His o pGlu-His;
- 10 aa₂ es Ser, D-Ser, Ala, Gly, Pro, MePro, Aib, Ac4c o Ac5c;
aa₃ es Gln o Cit;
aa₄ es Gly o D-Ala;
- 15 aa₅ es Thr o Ser;
aa₆ es Phe, Trp, 2FPhe, MePhe, 2FMePhe o Nal2;
- 20 aa₇ es Thr o Ser;
aa₈ es Ser o Asp;
aa₉ es Asp o Glu;
- 25 aa₁₀ es Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, Bip2EtMeO, Glu, Lys o U;
aa_n está ausente o es Ser, Asn, Bip o U;
- 30 aa₁₂ está ausente o es Lys, Glu, Ser, Arg o U;
aa₁₃ está ausente o es Tyr, Gln, Cit o U;
aa₁₄ está ausente o es Leu, Met, Nle, Glu, Lys o U;
- 35 aa₁₅ está ausente o es Asp, Glu o U;
aa₁₆ está ausente o es Ser, Gly, Glu, Ala, Aib, Ac5c, Lys, Arg o U;
- 40 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;
aa₁₉ está ausente o es Ala, Val, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
- 45 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;
- 50 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;
aa₂₄ está ausente o es Ala, Gln, Glu, Cit o U;
- 55 aa₂₅ está ausente o es Trp, Nal2 o U;
aa₂₆ está ausente o es Leu o U;
- 60 aa₂₇ está ausente o es Met, Val, Leu, Nle, Lys o U;
aa₂₈ está ausente o es Asn, Lys, Glu, Gln, Cit o U;
aa₂₉ está ausente o es Thr, Gly, Aib, Ac4c, Ac5c o U;
- 65 aa₃₀ está ausente o es Lys, Aib, Ac4c, Ac5c, Arg o U;

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

aa₃₂ está ausente o es Asn, Aib, Ac4c, Ac5c o U;aa₃₃ está ausente o es Arg, Aib, Ac4c, Ac5c o U: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 Ala, Ile, Aib, Ac4c, Ac5C o U:aa₃₇ está ausente o es U;

U es un aminoácido natural o no natural que comprenden un grupo funcional usado para la fijación covalente a un tensioactivo X;

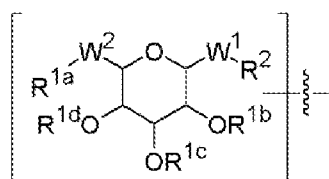
dos cualesquiera de aa1-aa37 pueden ciclarse opcionalmente a través de sus cadenas laterales para formar una lactama; y

siempre que uno, o al menos uno, de aa₁₀-aa₃₇ sea un aminoácido conector U fijado covalentemente a un tensioactivo X.

Un resto tensioactivo también puede fijarse a un aminoácido conector U del péptido mediante R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} o R^{1d}. Por ejemplo, W² puede ser -O- y una aparición de R^{1a} puede estar unida a un aminoácido natural o no natural que alberga hidroxilo (por ejemplo, serina, homoserina o treonina), o W² puede ser -S- y una aparición de R^{1a} puede estar unida a un aminoácido natural o no natural que alberga tiol/sulfhidrilo (por ejemplo, cisteína u homocisteína), o W² puede ser -NH- y una aparición de R^{1a} puede estar unida a un aminoácido natural o no natural que alberga amino (por ejemplo, lisina u ornitina). En determinadas realizaciones, U fijado a un resto tensioactivo mediante R^{1a} es un aminoácido no natural. Un aminoácido conector U fijado a un resto tensioactivo mediante R^{1a} puede ser el isómero L o D. En determinadas realizaciones, U es el isómero D.

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

En algunas realizaciones de los productos peptídicos de fórmula I-A, el tensioactivo X es:



Fórmula I

en donde:

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

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

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

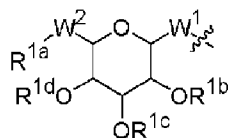
W¹ es -CH₂-, -CH₂-O-, -CH₂-S-, -(C=O)-, -(C=O)-NH-, -(C=S)- o -(C=S)-NH-;

W² es -O- o -S-;

m es 1-10; y

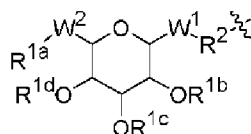
al menos uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} es un grupo alquilo C_1 - C_{30} sin sustituir o sustituido o un grupo que contiene núcleo esteroideo.

En determinadas realizaciones, el tensioactivo X tiene la estructura



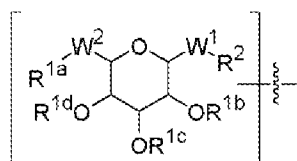
en que R^2 es un enlace a U. En determinadas realizaciones, W^1 es $-C(=O)NH-$ y R^2 es un enlace entre W^1 y un residuo aminoácido U (por ejemplo, el grupo amino de la cadena lateral de un residuo de lisina) del péptido.

En otras realizaciones, el tensioactivo X es



En determinadas realizaciones, W^1 es $-CH_2-O-$, $-CH_2-S-$ o $-(C=O)-NH-$, y R^2 es un grupo $-(CH_2)_m$ -maleimida- que forma un enlace con un grupo funcional adecuado de un residuo aminoácido U del péptido (por ejemplo, un grupo tiol de un residuo de cisteína forma un enlace tioéter con el grupo maleimida).

En determinadas realizaciones, el tensioactivo X tiene la estructura:



Fórmula I

en donde:

R^{1a} es H, un grupo protector, un sacárido, un grupo alquilo C_1 - C_{30} sin sustituir o sustituido, o un grupo que contiene núcleo esteroideo;

R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} son independientemente H, un grupo protector o un grupo alquilo C_1 - C_{30} sin sustituir o sustituido;

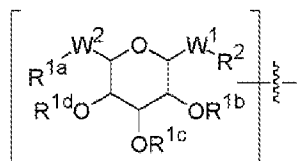
R^2 es un enlace a U;

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

W^2 es $-O-$; y

al menos uno de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} es un grupo alquilo C_1 - C_{30} sin sustituir o sustituido o un grupo que contiene núcleo esteroideo.

En determinadas realizaciones, el tensioactivo X tiene la estructura:



Fórmula I

en donde:

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

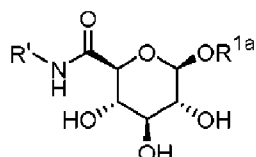
R^{1b} , R^{1c} y R^{1d} son H;

R² es un enlace a U;

W¹ es -(C=O)-NH-; y

5 W² es -O-.

En algunas realizaciones, el tensioactivo X es un resto 1-O-alkil beta-D-glucuronilo:



10 en donde R^{1a} es un grupo alquilo C₁-C₃₀, C₁-C₂₀ o C₆-C₂₀ sin sustituir o sustituido, y R' es un péptido que está fijado al resto tensioactivo mediante el grupo alfa amino N terminal o un grupo amino de la cadena lateral de un aminoácido natural o no natural (por ejemplo, lisina u ornitina). En determinadas realizaciones, R^{1a} es un grupo alquilo C₈-C₂₀, C₁₂-C₂₀ o C₁₂-C₁₆ sin sustituir o sustituido.

15 En algunas realizaciones, un grupo alquilo fijado a un sacárido es un grupo alquilo C₁-C₃₀, C₁-C₂₀, C₆-C₃₀ o C₆-C₂₀ sin sustituir o sustituido. En determinadas realizaciones, un grupo alquilo fijado a un sacárido es un grupo alquilo C₈-C₂₀, C₆-C₁₈ o C₁₂-C₁₈ sin sustituir o sustituido.

20 En algunas realizaciones, al menos una aparición de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} o R² es un grupo alquilo C₁-C₃₀ sin sustituir o sustituido. En determinadas realizaciones, un grupo alquilo está fijado a al menos una aparición de R^{1b}, R^{1c} o R^{1d} mediante un enlace éter (-O-alquilo). En otras realizaciones, un grupo alquilo está fijado a al menos una aparición de R² mediante un enlace éter (-O-alquilo) o un enlace amida [-C(=O)NH-alquilo].

25 En algunas realizaciones, al menos una aparición, o la única aparición, de R^{1a} es un grupo alquilo C₁-C₃₀, C₆-C₃₀, C₆-C₂₀ o C₈-C₂₀ sin sustituir o sustituido. En determinadas realizaciones, al menos una aparición, o la única aparición, de R^{1a} es un grupo alquilo C₁₂-C₂₀ sin sustituir o sustituido.

30 En algunas realizaciones, un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo 1-alquilo) está sustituido de forma interna o/y terminal con un grupo carboxilo o carboxilato. En determinadas realizaciones, un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo 1-alquilo) está sustituido con un grupo carboxilo o carboxilato en el extremo distal del grupo alquilo.

35 En realizaciones adicionales, al menos una aparición, o la única aparición, de R^{1a} es un sacárido. En determinadas realizaciones, el sacárido es una galactosa. La galactosa puede estar en alfa- o beta-ligada. En algunas realizaciones, la galactosa es galactopiranososa alfa-ligada, galactopiranososa beta-ligada, galactofuranosa alfa-ligada o galactofuranosa beta-ligada.

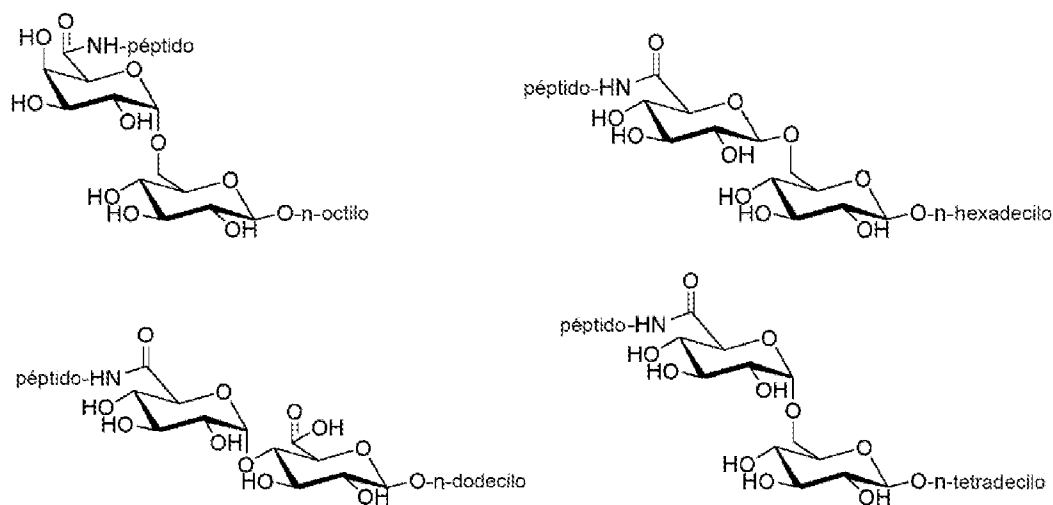
40 En algunas realizaciones, el grupo sacárido del resto tensioactivo es un monosacárido. En determinadas realizaciones, el monosacárido es una glucosa, galactosa o manosa adecuadamente funcionalizada, tal como ácido glucurónico, ácido galacturónico o ácido manurónico. En otras realizaciones, el sacárido es un disacárido. En algunas realizaciones, el disacárido contiene dos moléculas de glucosa, o una molécula de glucosa y una molécula de galactosa. En determinadas realizaciones, el disacárido es ácido diglucurónico o una melibiosa, maltosa, isomaltosa, gentiobiosa o lactosa adecuadamente funcionalizada, tal como ácido melibiourónico, ácido malturónico, ácido isomalturónico, ácido gentiobiourónico o ácido lacturónico. Las expresiones "-ácido urónico" y "-uronilo" se usan indistintamente en este documento con respecto a un grupo sacárido de un resto tensioactivo.

45 En algunas realizaciones, el tensioactivo X es un 1-alkil glucósido, en donde un grupo alquilo sin sustituir o sustituido está fijado a la posición C-1 de un sacárido mediante un enlace glucosídico. El enlace glucosídico puede ser un enlace O-, S-, N- o C-glucosídico. En determinadas realizaciones, el enlace glucosídico es un enlace O-glucosídico. El grupo 1-alkil puede ser el beta- o alfa-anómero. En determinadas realizaciones, el grupo 1-alkil es el beta-anómero.

50 En algunas realizaciones, el tensioactivo X se selecciona de 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-diglucurónico, ácido 1-octadecil beta-D-diglucurónico, ácido 1-hexadecil beta-D-diglucurónico, ácido 1-tetradecil beta-D-diglucurónico, ácido 1-dodecil beta-D-diglucurónico, ácido 1-decil beta-D-diglucurónico, ácido 1-octil beta-D-diglucurónico, ácido 1-eicosil beta-D-isomalturónico, ácido 1-octadecil beta-D-isomalturónico, ácido 1-hexadecil beta-D-isomalturónico, ácido 1-tetradecil beta-D-isomalturónico, ácido 1-dodecil beta-D-isomalturónico, ácido 1-decil beta-D-isomalturónico, ácido 1-octil beta-D-isomalturónico, ácido 1-eicosil beta-D-gentiobiourónico, ácido 1-octadecil beta-D-gentiobiourónico, ácido 1-hexadecil beta-D-gentiobiourónico, ácido 1-tetradecil beta-D-gentiobiourónico, ácido 1-dodecil beta-D-gentiobiourónico, ácido 1-decil beta-D-gentiobiourónico, ácido 1-octil beta-D-gentiobiourónico, ácido 1-

eicosil beta-D-melibiorónico, ácido 1-octadecil beta-D-melibiorónico, ácido 1-hexadecil beta-D-melibiorónico, ácido 1-tetradecil beta-D-melibiorónico, ácido 1-dodecil beta-D-melibiorónico, ácido 1-decil beta-D-melibiorónico, ácido 1-octil beta-D-melibiorónico, 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-melibióside, 1-octadecil beta-D-melibióside, 1-hexadecil beta-D-melibióside, 1-tetradecil beta-D-melibióside, 1-dodecil beta-D-melibióside, 1-decil beta-D-melibióside, 1-octil beta-D-melibióside, los correspondientes 1-alkil glucósidos con un grupo 6-carboxilo o grupos 6,6'-dicarboxilo, los correspondientes 1-alkil alfa-anómeros y similares. En determinadas realizaciones, el

Como ejemplos ilustrativos, a continuación se muestra un resto de 1-O-octil beta-D-melibioronilo (superior izquierda), un resto de 1-O-hexadecil beta-D-gentiobioronilo (superior derecha), un resto de 1-O-dodecil beta-D-malturonilo (inferior izquierda, alguno o ambos grupos carboxilo pueden estar fijados al péptido) y un resto de 1-O-tetradecil beta-D-isomalturonilo (inferior derecha) fijado a un grupo amino de un péptido (por ejemplo, el grupo amino de la cadena lateral de un residuo de lisina).



En algunas realizaciones, un resto tensioactivo está fijado a un aminoácido conector U del péptido mediante un enlace amida.

El péptido de un producto peptídico puede estar fijado covalentemente a uno o más restos tensioactivos. En determinadas realizaciones, un producto peptídico tiene un resto tensioactivo. En otras realizaciones, un producto peptídico tiene dos restos tensioactivos, que pueden ser iguales o diferentes. En otras realizaciones, un producto peptídico tiene tres restos tensioactivos, que pueden ser iguales o diferentes.

Un aminoácido conector U puede ser cualquier aminoácido natural o no natural que tiene un grupo funcional adecuado para la fijación covalente a un resto tensioactivo. En algunas realizaciones, U es un aminoácido dibásico natural o no natural (por ejemplo, uno que tiene un grupo amino de cadena lateral tal como lisina u ornitina), un aminoácido diácido natural o no natural (por ejemplo, uno que tiene un grupo carboxilo de cadena lateral tal como ácido glutámico o ácido aspártico), un aminoácido natural o no natural que tiene un grupo tiol/sulfhidrilo (por ejemplo, cisteína), un aminoácido natural o no natural que tiene un grupo hidroxilo (por ejemplo, serina o treonina), o un aminoácido no natural que tiene un grupo -N₃, un grupo acetilénico, un grupo haloacetilo (por ejemplo, -NHC(=O)CH₂Br) o un grupo -(CH₂)_m-maleimida, en donde m es 1-10. Un grupo haloacetilo o un grupo maleimida de un aminoácido conector puede acoplar con, por ejemplo, un grupo tiol de un grupo sacárido del resto tensioactivo, o viceversa. Un grupo azida o un grupo alquino de un aminoácido conector puede hacer una cicloadición 1,3-dipolar con un grupo alquino o un grupo azida, respectivamente, de un grupo sacárido del resto tensioactivo usando un catalizador de cobre, por ejemplo, para formar un triazol. En determinadas realizaciones, U es un residuo de lisina, ornitina (Orn), cisteína o ácido glutámico. Como cualquier residuo aminoacídico del péptido, U puede ser un L- o D-aminoácido.

Un aminoácido conector U puede ser un residuo aminoacídico interno o/y uno terminal del péptido. El grupo funcional de U que forma un enlace covalente con un resto tensioactivo puede ser un grupo funcional de la cadena lateral de un residuo aminoacídico interno o terminal, o puede ser el grupo amino alfa del residuo aminoacídico N terminal o el grupo carboxilo alfa del residuo aminoacídico C terminal.

En algunas realizaciones, los grupos funcionales de la cadena lateral de dos residuos aminoacídicos (indicados con un asterisco), tal como un residuo de lisina y un residuo de ácido glutámico, del péptido se ligan para formar una estructura cíclica, tal como una lactama. Una lactama formada entre los grupos funcionales de la cadena lateral de un

- residuo de lisina y un residuo de ácido glutámico puede estabilizar la estructura helicoidal α de un péptido. También puede formarse una estructura cíclica mediante un enlace disulfuro entre el grupo tiol de dos residuos de cisteína, lo que puede restringir la conformación y promover la formación de hélice α . Una "reacción modular" entre la azida de la cadena lateral y los grupos alquino de dos residuos aminoácidos no naturales también puede formar una estructura heterocíclica (un triazol) que restringe la conformación y estabiliza una hélice α (Le Chevalier *et al.*, J. Peptide Sci., 15:451-454 [2009]). Además, los grupos alqueno de la cadena lateral de dos residuos aminoácidos no naturales pueden ciclarse por metátesis de olefina para formar un doble enlace C=C, que luego puede reducirse en un enlace sencillo C-C (Verdine y Hilinski, Meth. Enzymol., 503:3-33 [2011]).
- 5 En algunas realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A comprenden al menos los residuos aminoácidos aa1-aa17, aa1-aa18, aa1-aa19 o aa1-aa20 de SEQ. ID. NO. 1108. En realizaciones adicionales, los productos peptídicos de fórmula I-A comprenden al menos los residuos aminoácidos aa1-aa27, aa1-aa28, aa1-aa29 o aa1-aa30 de SEQ. ID. NO. 1108.
- 10 En algunas realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A tienen 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. 1109)
- 20 en donde:
- Z es -OH o -NHR³, en donde R³ es H, alquilo C₁-C₁₂ sin sustituir o sustituido, o un grupo que contiene PEG de menos de 10 Da;
- 25 aa1 es His, N(R³)His, N(Ac)His o pGlu-His;
- aa2 es Ser, Ala, Gly, MePro, Aib, Ac4c o Ac5c;
- aa3 es Gln o Cit;
- 30 aa4 es Gly o D-Ala;
- aa5 es Thr o Ser;
- aa6 es Phe, Trp, 2FPhe, MePhe, 2FMePhe o Nal2;
- 35 aa7 es Thr o Ser;
- aa8 es Ser o Asp;
- 40 aa9 es Asp o Glu;
- aa10 es Tyr, Leu, Met, Nal2, Bip, Bip2EtMeO, Glu, Lys o U(X);
- 45 aa11 está ausente o es Ser, Asn, Bip o U(X);
- aa12 está ausente o es Lys, Glu, Ser, Arg o U(X);
- aa13 está ausente o es Tyr, Gln, Cit o U(X);
- 50 aa14 está ausente o es Leu, Met, Nle, Glu, Lys o U(X);
- 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);
- 55 aa17 está ausente o es Arg, hArg, Gln, Glu, Lys, Cit, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);
- aa18 está ausente o es Arg, hArg, Ala, Aib, Ac4c, Ac5c o U(X);
- 60 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);

5

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

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

10

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, Glu, Gln o U(X);

15

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

dos cualesquiera de aa₁-aa₂₉ pueden ciclarse opcionalmente a través de sus cadenas laterales para formar una lactama; y

20

siempre que uno, o al menos uno, de aa₁₀-aa₁₂ o aa₁₆-aa₂₉ sea un aminoácido U natural o no natural fijado covalentemente a un tensioactivo X.

En determinadas realizaciones, los productos peptídicos de fórmula III-A tienen la estructura:

25

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. 1110)

en donde:

30

Z es -OH o -NHR³, en donde R³ es H, alquilo C₁-C₁₂ sin sustituir o sustituido, o un grupo que contiene PEG de menos de 10 Da;

aa₁ es His;

35

aa₂ es Aib;

aa₃ es Gln;

aa₄ es Gly;

40

aa₅ es Thr;

aa₆ es Phe;

45

aa₇ es Thr;

aa₈ es Ser;

aa₉ es Asp;

50

aa₁₀ es Tyr, Glu, Lys o U(X);

aa₁₁ es Ser;

55

aa₁₂ es Lys o Glu;

aa₁₃ es Tyr;

aa₁₄ es Leu, Glu o Lys;

60

aa₁₅ es Asp;

aa₁₆ es Glu o Lys;

aa₁₇ es Gln, Glu o U(X);

aa₁₈ es Ala;

5 aa₁₉ es Ala;

aa₂₀ es Glu, Lys o U(X);

aa₂₁ es Glu;

10 aa₂₂ es Phe;

aa₂₃ es Ile;

15 aa₂₄ es Gln, Glu o U(X);

aa₂₅ es Trp;

aa₂₆ es Leu;

20 aa₂₇ es Leu;

aa₂₈ es Glu o Gln;

25 aa₂₉ es Thr;

aa₁₀ y aa₁₄, o aa₁₂ y aa₁₆, o aa₁₆ y aa₂₀ pueden ciclarse opcionalmente a través de sus cadenas laterales para formar una lactama; y

30 siempre que uno, o al menos uno, de aa₁₀, aa₁₇, aa₂₀ y aa₂₄ sea un aminoácido U natural o no natural fijado covalentemente a un tensioactivo X.

En realizaciones adicionales, los productos peptídico de fórmula I-A tienen 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

35 (SEQ. ID. NO. 1111)

en donde:

40 Z es -OH o -NHR³, en donde R³ es H, alquilo C₁-C₁₂ sin sustituir o sustituido, o un grupo que contiene PEG de menos de 10 Da;

aa₂ es Gly, MePro o Aib;

aa₃ es Gln o Cit;

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

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

50 aa₁₂ 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);

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

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

60 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);

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

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);

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

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

aa₂₅ está ausente o es Trp 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, Glu, Gln, Cit o U(X);

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

aa₃₀ está ausente o es Arg o U(X);

dos cualesquiera de aa₁-aa₂₃ pueden ciclarse opcionalmente mediante sus cadenas laterales para formar una lactama; y

siempre que uno, o al menos uno, de aa₁₀-aa₁₂, aa₁₆-aa₂₄ y aa₂₈ sea un aminoácido U natural o no natural fijado covalentemente a un tensioactivo X.

En algunas realizaciones de productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B:

aa₂ es Gly, Aib o Ac4c; o

aa₁₂ es lisina; o

aa₁₄ es leucina; o

aa₁₇ es glicina u homoarginina (hArg); o

aa₁₇, aa₁₈, aa₂₀, aa₂₄ o aa₂₈, o cualquier combinación de las mismas, es lisina fijada a un tensioactivo X; o

aa₁₆ y aa₂₀ se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama; o

el tensioactivo X comprende un grupo alquilo dodecilo, tetradecilo, hexadecilo u octadecilo sin sustituir o sustituido; o

cualquier combinación o todos los anteriores.

En algunas realizaciones, el péptido de productos peptídicos descritos en este documento comprende uno o más residuos Aib en o cerca del extremo N, en o cerca del extremo C o internamente, o cualquier combinación o todos ellos. Un residuo Aib puede proteger el péptido de la degradación por proteasas tales como dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). En determinadas realizaciones, aa₂ es Aib.

En algunas realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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. 1126)

en donde:

aa₂ es Gly o Aib;

aa₁₆ es Glu, Ser, Ala, Lys o Aib;

5 aa₁₇ es Gln, Lys o U(X);

aa₂₀ es Lys, Glu o Arg;

aa₂₃ es Ile o Val;

10 aa₂₄ es Ala, Gln o U(X);

aa₂₇ es Met, Val o Leu; y

15 aa₂₈ es Asn, Gln o U(X).

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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. 1127)

20 en donde:

aa₂ es Gly o Aib;

25 aa₁₆ es Glu, Ala o Aib;

aa₁₇ es Arg, hArg o Gln;

aa₂₀ es U(X) [por ejemplo, Lys(X)];

30 aa₂₃ es Ile o Val;

aa₂₄ es Gln o Ala;

35 aa₂₇ es Leu o Val; y

aa₂₈ es Asn o Gln.

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen la estructura:

40 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:

45 aa₂ es Gly o Aib;

aa₁₆ es Glu, Ser, Ala, Lys o Aib;

aa₁₇ es Gln, Glu, Lys o U(X);

50 aa₂₀ es Lys, Glu o Arg;

aa₂₃ es Ile o Val;

55 aa₂₄ es Ala, Gln o U(X);

aa₂₇ es Met, Val o Leu; y

aa₂₈ es Asn, Gln o U(X).

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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-aa₂₇-Asn₂₈-Thr₂₉-NH₂ (**SEQ.**

ID. NO. 775)

en donde:

aa₂ es Gly o Aib;

aa₁₆ es Glu, Ala o Aib;

aa₁₇ es U(X) [por ejemplo, Lys(X)]; y

aa₂₇ es Leu o Val.

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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);

aa₂₇ es Leu o Val; y

aa₂₈ es Asn, Gln o U(X).

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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. 777)**

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 Gln, Ala o U(X);

aa₂₇ es Leu o Val; y

5 aa₂₈ es Asn, Gln o U(X).

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen la estructura:

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)

10 en donde:

aa₂ es Aib o Gly;

15 aa₁₆* y aa₂₀* son independientemente Lys o Glu y se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama;

aa₁₇ es Arg, hArg o Gln;

aa₂₇ es Met, Val, Leu o Nle; y

20 aa₂₈ es Asn o Gln.

En algunas realizaciones, el tensioactivo X es 1'-alquil beta-D-glucuronilo. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₈-C₂₀ lineal.

25 En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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
(SEQ. ID. NO. 779)

30 en donde:

aa₂ es Aib o Gly;

aa₁₆ es Glu, Ala o Aib; y

35 aa₁₇ es Lys(N-omega-X).

En algunas realizaciones, el tensioactivo X es 1'-alquil beta-D-glucuronilo. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₈-C₂₀ lineal.

40 En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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)

45 en donde:

aa₂ es Gly o Aib;

aa₁₆ es Glu, Ala o Aib;

50 aa₁₇ es Arg o hArg;

aa₂₀ es Lys(N-omega-X);

aa₂₃ es Ile o Val;

aa₂₄ es Gln o Ala;

5 aa₂₇ es Leu o Val; y

aa₂₈ es Asn o Gln.

10 En algunas realizaciones, el tensioactivo X es 1'-alquil beta-D-glucuronilo. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₈-C₂₀ lineal.

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen la estructura:

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

15 aa₂ es Gly, Aib o MePro;

aa₆ es Phe, 2FPhe, MePhe o 2FMePhe;

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

aa₁₁ es Lys(N-omega-X).

25 En algunas realizaciones, el tensioactivo X es 1'-alquil beta-D-glucuronilo. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es alquilo C₈-C₂₀ lineal.

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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)

30 en donde:

aa₂ es Gly o Aib; y

35 aa₂₈ es Asn o Gln.

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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)

40 en donde:

aa₁₆* y aa₂₀* son independientemente Lys o Glu y se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama;

45 aa₂₈ es Asn o Gln; y

el tensioactivo X comprende un 1-alquil beta-D-glucósido, 1-alquil beta-D-maltósido, 1-alquil beta-D-melibióside o similares, o el anómero alfa correspondiente, en donde el alquilo es alquilo C₈-C₂₀ lineal.

50 En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu₁₆*-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-
Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 797)

en donde:

Glu₁₆* y Lys₂₀* se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama; y

el tensioactivo X comprende un 1-alkil beta-D-glucósido, 1-alkil beta-D-maltósido, 1-alkil beta-D-melibióside o similares, o el anómero alfa correspondiente, en donde el alkilo es alkilo C₈-C₂₀ lineal.

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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)

en donde:

Z es -OH o -NHR³, en donde R³ es H o un grupo que contiene PEG de menos de 10 Da;

aa₁₆* y aa₂₀* son independientemente Lys o Glu y se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama;

aa₁₇ es Glu o Gln;

aa₂₄ es Ala, Glu o Gln; y

aa₂₈ es Asn o Gln.

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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 -NHR³, en donde R³ es H o un grupo que contiene PEG de menos de 10 Da;

aa₁₆* y aa₂₀* son independientemente Lys o Glu y se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama;

aa₂₄ es Ala, Glu o Gln; y

aa₂₈ es Asn o Gln.

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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 -NHR³, en donde R³ es H o un grupo que contiene PEG de menos de 10 Da;

aa₁₀* y aa₁₄* son independientemente Lys o Glu y se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama;

aa₁₇ es Glu o Gln;

aa₂₄ es Ala, Glu o Gln; y

aa₂₈ es Asn o Gln.

En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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 -NHR³, en donde R³ es H o un grupo que contiene PEG de menos de 10 Da;
aa₁₂* y aa₁₆* son independientemente Lys o Glu y se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama;
aa₁₇ es Glu o Gln;
10 aa₂₄ es Ala, Glu o Gln; y
aa₂₈ es Asn o Gln.

- 15 En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen 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
(SEQ. ID. NO. 1029)

en donde:

- 20 Z es -OH o -NHR³, en donde R³ es H o un grupo que contiene PEG de menos de 10 Da;
aa₁₆* y aa₂₀* son independientemente Lys o Glu y se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama;
25 aa₂₈ es Asn o Gln; y
el tensioactivo X comprende un 1-alkil beta-D-glucósido, 1-alkil beta-D-maltósido, 1-alkil beta-D-melibióside o similares, o el anómero alfa correspondiente, en donde el alkilo es alkilo C₈-C₂₀ lineal.

- 30 En otras realizaciones, los productos peptídicos de fórmula I-A, III-A o III-B tienen la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-
Glu₁₆*-Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega-X)₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-
Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-Z (SEQ. ID. NO. 1113)

en donde:

- 35 Z es -OH o -NHR³;
Glu₁₆* y Lys₂₀* se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama; y
40 el tensioactivo X comprende un 1-alkil beta-D-glucósido, 1-alkil beta-D-maltósido, 1-alkil beta-D-melibióside o similares, o el anómero alfa correspondiente, en donde el alkilo es alkilo C₈-C₂₀ lineal.

En algunas realizaciones, un producto peptídico tiene la estructura:

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega[1-dodecil beta-D-glucuronil])₂₄-
45 Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 601);

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega[1-tetradecil beta-D-glucuronil])₂₄-
Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 602);

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega[1-hexadecil beta-D-glucuronil])₂₄-
Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 603);

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega[1-octadecil beta-D-glucuronil])₂₄-
Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 604);

5

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-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-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega[1-dodecil beta-D-melibiouonil])₂₄-
Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 631);

10

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-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-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega[1-hexadecil beta-D-
melibiouonil])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-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega[1-octadecil beta-D-melibiouonil])₂₄-
Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 634);

15

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆*-
Gln₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Lys(N-omega[1-hexadecil alfa-D-
melibiouonil])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-Glu₁₆*-
Lys(N-omega[1-tetradecil alfa-D-melibiouonil])₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-
Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 819);

20

His₁-Aib₂-Gln₃-Gly₄-Thr₅-Phe₆-Thr₇-Ser₈-Asp₉-Tyr₁₀-Ser₁₁-Lys₁₂-Tyr₁₃-Leu₁₄-Asp₁₅-Glu₁₆*-
Lys(N-omega[1-hexadecil alfa-D-melibiouonil])₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-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-Glu₁₆*-
Lys(N-omega[1-octadecil alfa-D-melibiouonil])₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys₂₀*-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-melibiouonil])17-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. 1114);

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-glucuronil])24-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂
 (SEQ. ID. NO. 1115);

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-glucuronil])24-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂
 (SEQ. ID. NO. 1116);

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-glucuronil])17-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-
 Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 1117);

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-glucuronil])17-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys*₂₀-Glu₂₁-
 Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 1118);

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);

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-
 glucuronil])24-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 1120);

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 -pentadeciloxi) beta-
 D-glucuronil])24-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 1121);

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 -heptadeciloxi) beta-
 D-glucuronil])24-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 1122);

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-
 melibiouonil])24-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 1123);

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 -pentadeciloxi) beta-
 D-melibiouonil])24-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 1124); 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-heptadeciloxi) beta-
 D-melibouronil])₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 1125);

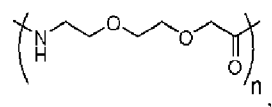
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Glu₁₆* y Lys₂₀* indican residuos que se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama.

Se describen productos peptídicos adicionales en la tabla 1 en la figura 1, la tabla 2 en la figura 2, la tabla 3 en la figura 3 y la tabla 4 en la figura 4.

La figura 5 ilustra la estructura cristalina por rayos X del sitio de unión de la región N terminal/dominio extracelular del receptor de GLP-1 y muestra una región de unión a ligando hidrófoba crucial (Val^{19*}, Phe^{22*}, Trp^{25*} y Leu^{26*} del ligando exendina-4, y la secuencia de exendina-4 más allá de Glu₁₅ interactúa como una hélice anfífila con esta región). Un grupo 1-alquilo del resto tensioactivo de un producto peptídico puede acoplar en dicha interacción hidrófoba con el receptor de receptor GLP-1.

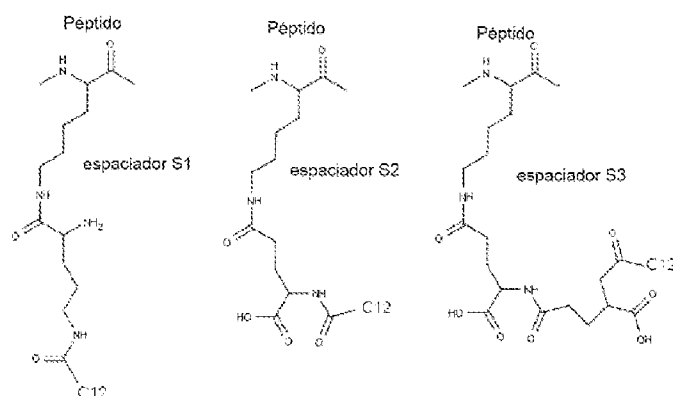
En algunas realizaciones, un resto tensioactivo se conecta a un aminoácido conector U de un péptido mediante un espaciador. Un espaciador puede aumentar la solubilidad acuosa del producto peptídico y aumentar la flexibilidad del punto de fijación del péptido-tensioactivo. En determinadas realizaciones, el espaciador es un espaciador aminoacídico que contiene uno o más aminoácidos. En algunas realizaciones, una aparición de R² de tensioactivo X es un espaciador aminoacídico usado para la fijación al péptido. En determinadas realizaciones, un espaciador aminoacídico es Gly_m, Glu_m o Lys_m, donde m es un número entero de 1 a 10. Por ejemplo, W¹ puede ser -(C=O)- y R² puede ser un espaciador Gly_m que se une mediante el grupo carboxilo del residuo de glicina terminal, o un espaciador Glu_m que se une mediante el grupo carboxilo alfa o gamma del residuo de ácido glutámico terminal, al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de lisina, o al extremo N, del péptido, o R² puede ser un espaciador Lys_m que se une mediante el grupo carboxilo del residuo de lisina terminal al grupo amino de la cadena lateral de un residuo de lisina, o al extremo N, del péptido.

En otras realizaciones, el espaciador es un espaciador hidrófilo que no contiene un residuo aminoacídico. Por ejemplo, dicho espaciador puede ser



donde n es 1, 2 o 3. El grupo amino de dicho espaciador puede unirse a, por ejemplo, un grupo carboxilo en la posición C-6 de un sacárido del resto tensioactivo, y el grupo carboxilo de dicho espaciador puede unirse a, por ejemplo, un grupo amino de la cadena lateral de un residuo aminoacídico (por ejemplo, un lisina) o el extremo N del péptido.

A continuación se muestran tres ejemplos de fijación de un resto tensioactivo a un péptido mediante un espaciador. El péptido está en la parte superior, el espaciador está en el centro y el tensioactivo que comprende un grupo alquilo C₁₂ (indicado como "C12") está en la parte inferior. En el ejemplo de la izquierda, el espaciador es un residuo de ornitina, cuyo grupo carboxilo forma un enlace amida con el grupo amino de la cadena lateral de un residuo de lisina del péptido. En el ejemplo del centro, el espaciador es un residuo de ácido glutámico, cuyo grupo carboxilo gamma forma un enlace amida con el grupo amino de la cadena lateral de un residuo de lisina del péptido. En el ejemplo de la derecha, el espaciador comprende un residuo de ácido glutámico.



Un producto peptídico opcionalmente puede tener una o más modificaciones adicionales. Dichas modificaciones incluyen, sin limitación, acilación (por ejemplo, acetilación) en el extremo N, y fijación de un polímero natural o sintético (por ejemplo, un polímero sintético hidrófilo tal como polietilenglicol [PEG], que puede aumentar la solubilidad acuosa del producto peptídico) o/y lipidación (por ejemplo, acilación con un ácido/diácido graso C₈-C₂₀ saturado o insaturado o enlace a un grupo que contiene núcleo esteroideo tal como colesterol) en el extremo N, el extremo C o/y una o más cadenas laterales.

Esta divulgación abarca análogos y variantes de los productos peptídicos descritos en este documento. Dichos análogos y variantes incluyen, sin limitación, aquellos que tienen una sustitución conservadora en una o más posiciones de la secuencia de aminoácidos de los productos peptídicos específicos divulgados en este documento. La referencia a los productos peptídicos descritos en este documento incluye todas las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La fijación covalente de un resto tensioactivo a un péptido confiere una combinación única de propiedades beneficiosas en los productos peptídicos. La naturaleza hidrófoba del resto tensioactivo promueve la unión de los conjugados de péptido-tensioactivo a proteínas transportadoras hidrófobas tales como seroalbúmina humana (HSA), aumentando de ese modo la semivida y la duración de acción de los productos peptídicos mediante múltiples mecanismos, incluyendo resistencia aumentada a proteasas y otros tipos de enzimas hidrolíticas, eliminación renal reducida y liberación lenta de los productos peptídicos desde las proteínas transportadoras. La unión no covalente fuerte, pero reversible del grupo hidrófobo del resto tensioactivo de los productos peptídicos a un bolsillo hidrófobo de proteínas transportadoras tales como HSA (peso molecular de aproximadamente 67 kDa) protege los productos peptídicos de las proteasas (por ejemplo, DPP-4) y otros tipos de enzimas degradantes que circulan en la sangre y se expresan en la superficie de las células, hace que los productos peptídicos sean menos inmunógenos, y aumenta el peso molecular de los productos peptídicos por encima del umbral de filtración de aproximadamente 60-70 kDa, de modo que los productos peptídicos evitan la eliminación renal mediante filtración glomerular en la orina. Además, la unión de los productos peptídicos a HSA aumenta su semivida a través del reciclado de HSA dependiente del pH mediado por el receptor de Fc neonatal (FcRn). En algunas realizaciones, los productos peptídicos tienen una semivida (por ejemplo, semivida en circulación o/y semivida de eliminación) de al menos aproximadamente 3 días, 1 semana, 10 días o 2 semanas (por ejemplo, al menos aproximadamente 1 semana).

Además, la naturaleza anfífila del resto tensioactivo que contiene un grupo sacárido hidrófilo y un grupo hidrófobo aumenta la biodisponibilidad y duración de acción de los productos peptídicos. El resto tensioactivo puede alterar la unión estrecha entre las células en las membranas mucosas, facilitando de ese modo la penetración de los productos peptídicos a través de las barreras mucosas. El resto tensioactivo también puede formar micelas, que pueden facilitar la penetración de los productos peptídicos a través de las membranas. Además, el proceso de descomposición de las micelas puede prolongar la duración de la acción de los productos peptídicos. Un tensioactivo forma micelas cuando su concentración es mayor de su concentración micelar crítica (CMC), y los glucósidos alquílicos que tienen el mismo grupo sacárido tienden a tener una menor CMC cuando más larga es la cadena de alquilo.

Con una semivida en plasma y de eliminación enormemente aumentada en comparación con los péptidos no fijados a un resto tensioactivo, los propios productos peptídicos son agentes farmacológicos. En otras palabras, el resto tensioactivo estable permanece fijado al péptido *in vivo*, y el conjugado intacto de péptido-tensioactivo puede ejercer actividad biológica al unirse al receptor o receptores de la clase subyacente de péptido. Por ejemplo, los productos peptídicos divulgados en este documento pueden ejercer actividad biológica al unirse a y activar el receptor de GLP-1 (GLP1R) o/y el receptor de glucagón (GCGR). En algunas realizaciones, los productos peptídicos son agonistas dobles de GLP1R/GCGR. La potencia o/y la selectividad de la unión al receptor o la activación puede afinarse variando el componente tensioactivo o/y el componente peptídico.

Composiciones farmacéuticas

La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un producto peptídico descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Una composición farmacéutica contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un producto peptídico o una fracción apropiada del mismo. Una composición opcionalmente puede contener un agente terapéutico adicional. En algunas realizaciones, un producto peptídico es al menos aproximadamente un 90 %, 95 % o 98 % puro.

Los excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen sustancias, materiales y vehículos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos no limitantes de tipos de excipientes incluyen rellenos líquidos y sólidos, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, emolientes, tensioactivos, agentes dispersantes, agentes de disgregación, agentes emulsionantes, agentes humectantes, agentes de suspensión, espesantes, disolventes, agentes isotónicos, tampones, ajustadores del pH, agentes retardadores de la absorción, estabilizantes, antioxidantes, conservantes, agentes antimicrobianos, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes quelantes, adyuvantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, materiales de encapsulación y materiales de recubrimiento. El uso de dichos excipientes en formulaciones farmacéuticas es conocido en la técnica. Por ejemplo, medios y vehículos convencionales incluyen, sin limitación, aceites (por ejemplo, aceites vegetales tales como aceite de oliva y

aceite de sésamo), disolventes acuosos (por ejemplo, solución salina, solución salina tamponada (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato [PBS]) y soluciones isotónicas (por ejemplo, solución de Ringer)), y disolventes orgánicos (por ejemplo, dimetilsulfóxido y alcoholes [por ejemplo, etanol, glicerol y propilenglicol]). Excepto en la medida en que cualquier excipiente o vehículo convencional sea incompatible con un producto peptídico, la divulgación abarca el uso de excipientes y vehículos convencionales en formulaciones que contienen un producto peptídico. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a Ed., Lippincott Williams & Wilkins (Filadelfia, Pensilvania) (2005); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5.^a Ed., Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association (2005); Handbook of Pharmaceutical Additives, 3.^a Ed., Ash y Ash, Eds., Gower Publishing Co. (2007); y Pharmaceutical Pre-formulation and Formulation, Gibson, Ed., CRC Press (Boca Raton, Florida) (2004).

La formulación apropiada puede depender de diversos factores, tales como la vía de administración elegida. Las posibles vías de administración de una composición farmacéutica que comprende un producto peptídico incluyen, sin limitación, oral, parenteral (incluyendo intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravascular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intracavitaria y tópica), y tópica (incluyendo transdérmica, transmucosa, intranasal [por ejemplo, por pulverización o gotas nasales], ocular [por ejemplo, mediante colirio], pulmonar [por ejemplo, por inhalación oral o nasal], bucal, sublingual, rectal [por ejemplo, mediante supositorio] y vaginal [por ejemplo, mediante supositorio]). En determinadas realizaciones, un producto peptídico se administra por vía parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa o intramuscular). En otras realizaciones, un producto peptídico se administra por inhalación oral o inhalación o insuflación nasal.

En algunas realizaciones, el vehículo es un vehículo de base acuosa, tal como en una formulación parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa o intramuscular). En otras realizaciones, el vehículo es un vehículo de base no acuosa. En determinadas realizaciones, el vehículo de base no acuosa es un hidrofluoroalcano (HFA) o disolvente similar a HFA que puede comprender α -lactosa anhidra submicrométrica o/y otros excipientes, tal como en una formulación para su administración por inhalación oral o inhalación o insuflación nasal.

En algunas realizaciones, un producto peptídico se administra por vía parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa o intramuscular) por inyección. La administración parenteral evita el entorno fuertemente ácido del estómago, la absorción gastrointestinal (GI) y el metabolismo de primer paso. Los excipientes y vehículos que pueden usarse para preparar formulaciones parenterales incluyen, sin limitación, disolventes (por ejemplo, disolventes acuosos tales como agua, solución salina, solución salina fisiológica, solución salina tamponada [por ejemplo, PBS], soluciones salinas equilibradas [por ejemplo, BSS de Ringer] y soluciones de dextrosa acuosas), agentes isotónicos/isoosmóticos (por ejemplo, sales [por ejemplo, NaCl, KCl y CaCl₂] y glúcidos [por ejemplo, sacarosa]), agentes tamponantes y ajustadores del pH (por ejemplo, dihidrogenofosfato de sodio [fosfato de sodio monobásico]/hidrogenofosfato de sodio [fosfato de sodio dibásico], ácido cítrico/citrato de sodio y L-histidina/L-histidina HCl), y emulsionantes (por ejemplo, tensioactivos no iónicos tales como polisorbatos [por ejemplo, polisorbato 20 y 80] y poloxámeros [por ejemplo, poloxámero 188]). Las formulaciones peptídicas y sistemas de administración se analizan en, por ejemplo, A. J. Banga, Therapeutic Peptides and Proteins: Formulation, Processing, and Delivery Systems, 3.^a Ed., CRC Press (Boca Raton, Florida) (2015).

Los excipientes opcionalmente pueden incluir una o más sustancias que aumentan la estabilidad del péptido, aumentan la solubilidad del péptido, inhiben la agregación del péptido o reducen la viscosidad en solución, o cualquier combinación o todos ellos. Dichas sustancias incluyen, sin limitación, aminoácidos hidrófilos (por ejemplo, arginina e histidina), polioles (por ejemplo, *mio*-inositol, manitol y sorbitol), sacáridos (por ejemplo, glucosa (incluyendo D-glucosa [dextrosa]), lactosa, sacarosa y trehalosa), osmólitos (por ejemplo, trehalosa, taurina, aminoácidos [por ejemplo, glicina, sarcosina, alanina, prolina, serina, β -alanina y ácido γ -aminobutírico], y betaínas [por ejemplo, trimetilglicina y N-óxido de trimetilamina]), y tensioactivos no iónicos (por ejemplo, poliglucósidos alquílicos, alquilsacáridos ProTek[®] (por ejemplo, un monosacárido [por ejemplo, glucosa] o un disacárido [por ejemplo, maltosa o sacarosa] acoplado a un ácido graso de cadena larga o un alcohol de cadena larga correspondiente), y copolímeros de bloque de polipropilenglicol/polietilenglicol (por ejemplo, poloxámeros [por ejemplo, Pluronic[™] F-68], y Genapol[®] PF-10 y variantes de los mismos)). Como dichas sustancias aumentan la solubilidad del péptido, pueden usarse para aumentar la concentración del péptido en una formulación. Una concentración de péptido mayor en una formulación es particularmente ventajosa para administración subcutánea, que tiene un volumen limitado de administración en embolada (por ejemplo, $\leq$ aproximadamente 1,5 ml). Además, dichas sustancias pueden usarse para estabilizar los péptidos durante la preparación, almacenamiento y reconstitución de péptidos liofilizados.

Ejemplos de excipientes de formulaciones acuosas, se preparen previamente con un producto terapéutico peptídico o se preparen después de reconstituir un producto terapéutico peptídico en forma liofilizada o en polvo, para administración parenteral (por ejemplo, subcutánea o intravenosa) incluyen, sin limitación, los mostrados en la tabla 5. Cualquier formulación de la tabla 5 para la que no se enumera explícitamente cloruro de sodio (NaCl) puede contener opcionalmente NaCl. Una formulación parenteral ejemplar comprende un producto peptídico, manitol, metionina, tioglicolato de sodio, polisorbato 20, un ajustador del pH (por ejemplo, NaOH o/y HCl) y agua desionizada.

Tabla 5. Excipientes ejemplares de formulaciones parenterales (por ejemplo, intravenosas y subcutáneas)

NaCl, acetato de sodio y agua
NaCl, ácido acético, acetato de sodio y agua
NaCl, ácido cítrico, citrato de sodio y agua
Manitol, histidina, glicina y agua
NaCl, sacarosa, manitol, glicina, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de disodio y agua
NaCl, fosfato de sodio o dihidrogenofosfato de sodio/hidrogenofosfato de disodio, polisorbato 80 y agua
NaCl, citrato de sodio, polisorbato 80 y agua
NaCl, ácido cítrico, citrato de sodio, polisorbato 80 y agua
NaCl, glicina, ácido cítrico, NaOH, polisorbato 80 y agua
NaCl, KCl, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de disodio, polisorbato 80, edetato de disodio y agua
Sacarosa, ácido láctico, polisorbato y agua
NaCl, sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, polisorbato 20 u 80 y agua
NaCl, sacarosa, ácido cítrico, citrato de sodio, polisorbato 80 y agua
NaCl, sacarosa, glicina, ácido cítrico, citrato de sodio, polisorbato 80 y agua
NaCl, trehalosa, fosfato de sodio, polisorbato 20 y agua
NaCl, trehalosa, ácido cítrico, citrato de sodio, polisorbato 80 y agua
NaCl, manitol, dihidrogenofosfato de sodio/hidrogenofosfato de disodio o/y ácido cítrico/citrato de sodio, polisorbato 80 y agua, y opcionalmente NaOH para ajustar el pH
NaCl, manitol, citrato de sodio, polisorbato 80, ácido pantéico y agua, y opcionalmente HCl o/y NaOH para ajustar el pH
NaCl, manitol, Tris HCl, polisorbato 80, ácido pantéico y agua
Manitol o sorbitol, ácido acético, NaOH, polisorbato 20 y agua
NaCl, sacarosa, L-histidina, polisorbato 80 y agua, y opcionalmente HCl o/y NaOH para ajustar el pH
NaCl, sacarosa, L-histidina, ácido acético, polisorbato 20 y agua
Sacarosa, L-histidina, L-histidina HCl, polisorbato 20 u 80 y agua
Trehalosa, L-histidina, L-histidina HCl, polisorbato 20 y agua
NaCl, trehalosa, L-histidina, L-histidina HCl, poloxámero 188 y agua
Trehalosa, L-histidina, L-histidina HCl, polisorbato 20 y agua, y opcionalmente un bacteriostático (por ejemplo, alcohol bencílico)
Trehalosa, L-histidina, L-histidina HCl, L-metionina, polisorbato 80 y agua
Sorbitol, L-histidina, L-histidina HCl, polisorbato 80 y agua
NaCl, glicina, L-histidina, L-histidina HCl, polisorbato 80 y agua
NaCl, sacarosa, L-arginina HCl, L-histidina, L-histidina HCl, polisorbato 80 y agua
Sacarosa, acetato de sodio, opcionalmente ácido acético, L-arginina HCl, L-histidina, polisorbato 80 y agua
L-arginina, L-arginina HCl, L-histidina, L-histidina HCl, L-metionina, polisorbato 80 y agua
Prolina, glutamato, polisorbato 20 y agua
Propilenglicol, fenol, hidrogenofosfato de disodio y agua, y opcionalmente HCl o/y NaOH para ajustar el pH
NaCl, sacarosa o maltosa, dihidrogenofosfato de sodio y agua
Sacarosa, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, poloxámero 188 y agua
NaCl, sacarosa, fosfato de sodio, L-arginina HCl y agua
Sacarosa, glicina, L-arginina HCl, L-histidina, L-histidina HCl, PEG 3350 y agua
Manitol, trehalosa, fosfato de sodio, polisorbato 80 y agua

Manitol, ácido cítrico, citrato de trisodio, polisorbato 80 y agua

NaCl, CaCl₂, sacarosa, L-histidina, polisorbato 20 y agua

Sacarosa, manitol, L-histidina, HCl, polisorbato 20 y agua

NaCl, sacarosa, manitol, L-histidina, HCl, NaOH, polisorbato 20 y agua

Para administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa o intramuscular), puede prepararse de antemano una solución o suspensión estéril de un producto peptídico en un disolvente acuoso que contiene uno o más excipientes y puede proporcionarse en, por ejemplo, una jeringa prellenada de pluma de un solo uso o una pluma con un contador de dosis. Como alternativa, un producto peptídico puede disolverse o suspenderse en un disolvente acuoso que opcionalmente puede contener uno o más excipientes antes de la liofilización (secado por congelación). Poco antes de la administración parenteral, el producto peptídico liofilizado almacenado en un recipiente adecuado (por ejemplo, un vial) puede reconstituirse con, por ejemplo, agua estéril que opcionalmente puede contener uno o más excipientes.

En otras realizaciones, un producto peptídico se administra por vía intranasal. La mucosa nasal proporciona un área superficial grande, un endotelio poroso, una capa subepitelial muy vascular y una alta tasa de absorción y, por tanto, permite alta biodisponibilidad. Una formulación intranasal puede comprender un producto peptídico junto con excipientes, tal como un potenciador de la solubilidad (por ejemplo, propilenglicol), un humectante (por ejemplo, manitol o sorbitol), un tampón y agua, y opcionalmente un conservante (por ejemplo, cloruro de benzalconio), un agente mucoadhesivo (por ejemplo, hidroxietilcelulosa) o/y un potenciador de la penetración. Una formulación de solución o suspensión intranasal puede administrarse a la cavidad nasal mediante cualquier medio adecuado, incluyendo, aunque sin limitación, un gotero, una pipeta o pulverizador usando, por ejemplo, una bomba de pulverización por atomización con medición. La tabla 6 muestra excipientes ejemplares de formulaciones de pulverización nasal.

Tabla 6. Excipientes y vehículos ejemplares de formulaciones nasales y pulmonares

Forma farmacéutica	Ingredientes además de un producto peptídico
pulverizador nasal	celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, agua y opcionalmente un ajustador del pH (por ejemplo, HCl)
pulverizador nasal	celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, polisorbato 80, edetato de disodio, sorbato de potasio, un ajustador del pH (por ejemplo, HCl), agua y opcionalmente un alcohol (por ejemplo, etanol)
pulverizador nasal	celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, polisorbato 80, cloruro de benzalconio, alcohol feniletílico, agua y opcionalmente un alcohol (por ejemplo, etanol)
pulverizador nasal	hipromelosa, cloruro de benzalconio, NaCl, EDTA, ácido cítrico, fosfato de sodio dibásico, agua y opcionalmente un alcohol (por ejemplo, etanol)
inhalación (DPI)	manitol, glicina, citrato de sodio y NaOH
inhalación (DPI)	lactosa, almidón, un derivado de almidón (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) o polivinilpirrolidina y opcionalmente estearato de magnesio o/y leucina
inhalación (MDI)	un propulsor (por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano), un tensioactivo (por ejemplo, lecitina o ácido oleico) y un codisolvente (por ejemplo, etanol)
inhalación (nebulizador)	polisorbato 80, edetato de disodio, cloruro de sodio, agentes tamponantes del pH (por ejemplo, ácido cítrico/citrato de sodio) y agua

En otras realizaciones, un producto peptídico se administra por vía pulmonar, tal como por inhalación oral o inhalación nasal. Un fármaco administrado por vía pulmonar puede tratar un trastorno pulmonar o/y un trastorno sistémico, ya que los pulmones sirven como entrada a la circulación sistémica. Ventajas de la administración pulmonar incluyen, por ejemplo: 1) se evita el metabolismo de primer paso; 2) rápida acción del fármaco; 3) gran área superficial de la región alveolar para la absorción, alta permeabilidad de los pulmones (barrera entre el aire y la sangre delgada) y vasculatura abundante de las vías respiratorias; y 4) niveles de enzimas extracelulares reducidos en comparación con el tubo GI debido a la gran área superficial alveolar. Una ventaja de la inhalación oral sobre la inhalación nasal incluye penetración/depósito más profundo del fármaco en los pulmones, aunque la inhalación nasal puede administrar el fármaco a la circulación sistémica a través de la mucosa en la cavidad nasal, así como en los pulmones.

La inhalación oral o nasal puede conseguirse por medio de, por ejemplo, un inhalador de dosis medida (MDI), un nebulizador o un inhalador de polvo seco (DPI). Por ejemplo, un producto peptídico puede formularse para administración en aerosol al sistema respiratorio por inhalación oral o nasal. El fármaco se administra en un tamaño de partícula pequeño (por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 micrómetros y aproximadamente 5 micrómetros), que puede obtenerse por micronización, para mejorar, por ejemplo, el depósito de fármaco en los pulmones y la estabilidad en suspensión del fármaco. El fármaco puede proporcionarse en un envase presurizado con un propulsor adecuado, tal como un hidrofluoroalcano (HFA, por ejemplo, 1,1,1,2-tetrafluoroetano [HFA-134a]), un clorofluorocarbono (CFC, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano), o un gas adecuado (por ejemplo, oxígeno, aire comprimido o dióxido de carbono). El fármaco en la formulación de aerosol se disuelve, o más a menudo se suspende, en el propulsor para administración a los pulmones. El aerosol puede contener excipientes tales como un tensioactivo (que potencia la penetración en los pulmones al reducir las altas fuerzas de tensión superficial en la superficie de contacto entre el aire y el agua dentro de los alvéolos, también puede emulsionar, solubilizar o/y estabilizar el fármaco, y puede ser, por ejemplo, un fosfolípido tal como lecitina) o/y un estabilizante, aunque el resto tensioactivo del producto peptídico puede realizar funciones de un tensioactivo. Por ejemplo, una formulación MDI puede comprender un producto peptídico, un propulsor (por ejemplo, un HFA tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano) y un codisolvente (por ejemplo, un alcohol tal como etanol), y opcionalmente un tensioactivo (por ejemplo, un ácido graso tal como ácido oleico). La formulación MDI opcionalmente puede contener un gas disuelto (por ejemplo, CO₂). Después del accionamiento del dispositivo, el estallido de burbujas de CO₂ dentro de las gotas de aerosol emitadas rompe las gotas en gotas más pequeñas, aumentando de ese modo la fracción respirable de fármaco. Como otro ejemplo, una formulación de nebulizador puede comprender un producto peptídico, un quelante o conservante (por ejemplo, edetato de disodio), un agente de isotonicidad (por ejemplo, NaCl), agentes tamponantes del pH (por ejemplo, ácido cítrico/citrato de sodio) y agua, y opcionalmente un tensioactivo (por ejemplo, un Tween® tal como polisorbato 80). El fármaco puede administrarse por medio de, por ejemplo, un nebulizador o un MDI con o sin un espaciador, y la dosis de fármaco administrada puede controlarse mediante una cámara medidora (nebulizador) o una válvula medidora (MDI). La tabla 6 muestra formulaciones ejemplares de MDI, nebulizador y DPI.

Los inhaladores de dosis medida (también denominados inhaladores de dosis medida presurizados [pMDI]) son los dispositivos de inhalación más ampliamente usados. Una válvula medidora administra una cantidad precisa de aerosol (por ejemplo, aproximadamente 20-100 µl) cada vez que se acciona el dispositivo. Los MDI típicamente generan aerosol más rápido de lo que el usuario puede inhalar, lo que puede provocar el depósito de mucho del aerosol en la boca y la garganta. El problema de la mala coordinación entre el accionamiento del dispositivo y la inhalación puede abordarse usando, por ejemplo, un MDI accionado por la respiración o un dispositivo de coordinación. Un MDI accionado por respiración (por ejemplo, Easibreathe®) se activa cuando el dispositivo detecta la inspiración del usuario y descarga una dosis de fármaco en respuesta. El caudal de inhalación se coordina a través del accionador y el usuario tiene tiempo de accionar el dispositivo de forma fiable durante la inhalación. En un dispositivo de coordinación, un espaciador (o cámara con válvula), que es un tubo fijado al extremo de boquilla del inhalador, sirve como depósito o cámara que aloja el fármaco que se pulveriza por el inhalador y reduce la velocidad a la que el aerosol entra en la boca, permitiendo de ese modo la evaporación del propulsor desde gotas más grandes. El espaciador simplifica el uso del inhalador y aumenta la cantidad de fármaco depositada en los pulmones en lugar de en las vías respiratorias altas. El espaciador puede estar hecho de un polímero antiestático para minimizar la adherencia electrostática de las partículas de fármaco emitidas a las paredes internas del espaciador.

Los nebulizadores generan gotas de aerosol de aproximadamente 1-5 micrómetros. No requieren la coordinación del usuario entre el accionamiento del dispositivo y la inhalación, lo que puede afectar significativamente a la cantidad de fármaco depositada en los pulmones. En comparación con los MDI y DPI, los nebulizadores pueden administrar dosis más grandes de fármaco, aunque durante un tiempo de administración más largo. Ejemplos de nebulizadores incluyen, sin limitación, nebulizadores accionados a mano, nebulizadores de chorro (por ejemplo, AeroEclipse® II BAN [accionado por respiración], CompAIR™ NE-C801 [válvula virtual], PARI LC® Plus [potenciado por respiración] y SideStream Plus [potenciador por respiración]), nebulizadores de ondas ultrasónicas y nebulizadores de malla vibradora (por ejemplo, Akita2® Apixneb, I-neb AAD System con cámaras medidoras, MicroAir® NE-U22, Omron U22 y PARI eFlow® rapid). Como ejemplo, un nebulizador ultrasónico de impulsos puede transformar en aerosol una cantidad fija del fármaco por impulso, y puede comprender un gatillo optoacústico que permite al usuario sincroniza cada respiración a cada impulso.

Para inhalación oral o nasal usando un inhalador de polvo seco (DPI), un producto peptídico puede proporcionarse en forma de un polvo micronizado seco, donde las partículas de fármaco son de un determinado tamaño pequeño (por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 micrómetros y aproximadamente 5 micrómetros) para mejorar, por ejemplo, las propiedades aerodinámicas del polvo dispersado y el depósito del fármaco en los pulmones. Partículas entre aproximadamente 0,5 micrómetros y aproximadamente 5 micrómetros se depositan por sedimentación en los bronquiolos terminales y las regiones alveolares. En contraste, la mayoría de las partículas más grandes (>5 micrómetros) no siguen la corriente de aire en las muchas bifurcaciones de las vías respiratorias, sino que, en su lugar, se depositan por impacto en las vías respiratorias altas, incluyendo la región orofaríngea de la garganta. Una formulación de DPI puede contener las partículas de fármaco en solitario o mezcladas con un polvo de una base/vehículo más grande adecuado, tal como lactosa, almidón, un derivado de almidón (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) o polivinilpirrolidina. Las partículas de vehículo potencian el flujo, reducen la agregación, mejoran la uniformidad de la dosis y ayudan en la dispersión de las partículas de fármaco. Una formulación de DPI

opcionalmente puede contener un excipiente tal como estearato de magnesio o/y leucina, que mejora el rendimiento de la formulación al impedir la unión entre las partículas (mediante acción antiadherente). La formulación en polvo puede proporcionarse en forma monodosis, tal como una cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina) o un cartucho en un envase alveolado, que puede cargarse manualmente o precargarse en un inhalador. Las partículas de fármaco pueden atraerse a los pulmones al colocar la boquilla o pieza nasal del inhalador en la boca o la nariz, realizar una abrupta y profunda inhalación para crear un flujo de aire turbulento, y mantener la respiración durante un periodo de tiempo (por ejemplo, aproximadamente 5-10 segundos) para permitir que las partículas de fármaco sedimenten en los bronquiolos y las regiones alveolares. Cuando el usuario acciona el DPI e inhala, el flujo de aire a través del dispositivo crea cizallamiento y turbulencia, el aire inspirado se introduce en el lecho de polvo, y la mezcla de polvo estático se fluidifica y entra en las vías respiratorias del usuario. Allí, las partículas de fármaco se separan de las partículas de vehículo debido a la turbulencia y se transportan a la profundidad de los pulmones, mientras las partículas de vehículo más grandes impactan sobre las superficies orofaríngeas y se eliminan. Por tanto, el flujo de aire de la inspiración del usuario consigue la desaglomeración del polvo y su aeroionización, y determina el depósito del fármaco en los pulmones. (Mientras un DPI pasivo requiere un flujo de aire de inspiración rápido para desaglomerar las partículas de fármaco, no se recomienda inspiración rápida con un MDI o nebulizado, ya que crea un flujo de aire turbulento y una rápida velocidad que aumentan el depósito de fármaco por impacto en las vías respiratorias altas.) En comparación con un MDI, un DPI (incluyendo un DPI activado por respiración) puede tener la capacidad de administrar dosis más grandes de fármaco, y fármacos de tamaño más grande (por ejemplo, macromoléculas), a los pulmones.

La lactosa (por ejemplo, monohidrato de alfa-lactosa) es el vehículo más comúnmente usado en formulaciones de DPI. Ejemplos de calidades/tipos de monohidrato de lactosa para formulaciones de DPI incluyen, sin limitación, DCL 11, Flowlac® 100, Inhalac® 230 Lactohale® 300 Lactopress® SD 250 (lactosa secada por pulverización), Respitose® SV003 y Sorbolac® 400. Una formulación de DPI puede contener una sola calidad de lactosa o una combinación de diferentes calidades de lactosa. Por ejemplo, una calidad de lactosa fina como Lactohale® 300 o Sorbolac® 400 puede no ser un vehículo de DPI adecuado y puede tener que mezclarse con una calidad de lactosa gruesa como DCL 11, Flowlac® 100, Inhalac® 230 o Respitose® SV003 (por ejemplo, aproximadamente una relación 1:9 de lactosa fina a lactosa gruesa) para mejorar el flujo. Las tablas 7 y 8 muestran ejemplos no limitantes de calidades/tipos de lactosa que pueden usarse en formulaciones de DPI. La distribución de los tamaños de partícula del vehículo afecta a la fracción/dosis de partículas finas (FPF o FPD) del fármaco, deseándose una alta FPF para la administración de fármacos a los pulmones. La FPF/FPD es la masa de fracción/dosis respirable que sale del dispositivo DPI con un tamaño de partícula aerodinámico ≤ 5 micrómetros en el aire de inspiración. Una alta FPF y, por tanto, un buen rendimiento de DPI, puede obtenerse de, por ejemplo, formulaciones de DPI que tienen una relación de aproximadamente 1:9 de lactosa fina (por ejemplo Lactohale® 300) a lactosa gruesa (por ejemplo, Respitose® SV003) y aproximadamente un 20 % p/p de excesos para evitar el depósito del fármaco en la cubierta de la cápsula o el dispositivo de DPI y para administrar esencialmente todo el fármaco a las vías respiratorias.

Tabla 7

Producto	Tipo	Intervalo de tamaños de partícula (μm)		
		10 %	50 %	90 %
Lactohale®	LH200	<9	<69	<141
InhaLac®	230	<35	<93	<138
Respitose®	ML001	<4	<43	<146
	ML003	<4	<35	<106
	SV003	<30	<59	<90
	SV004	<32	<61	<93

Tabla 8

Producto	Tipo	Intervalo de tamaños de partícula			
		<45 μm	<100 μm	<150 μm	<250 μm
Respitose®	ML003	65 %	98 %	100 %	NA
Respitose®	ML002	65 %	98 %	NA	100 %

Otros vehículos para formulaciones de DPI incluyen, sin limitación, glucosa, manitol (por ejemplo, manitol cristalizado [Pearlitol 110 C] y manitol secado por pulverización [Pearlitol 100 SD]), maltitol (por ejemplo, maltitol cristalizado [Maltisorb P90]), sorbitol y xilitol.

La mayoría de DPI se activan por respiración ("pasivos"), dependiendo de la inhalación del usuario para la generación de aerosol. Ejemplos de DPI pasivos incluyen, sin limitación, Airmax®, Novolizer® y Otsuka DPI (torta compacta). La tecnología clasificadora de aire (ACT) es un mecanismo de dispersión de polvo pasivo eficaz empleado en DPI. En ACT, múltiples canales de suministro generan un flujo de aire tangencial que provoca un ciclón dentro del dispositivo durante la inhalación. También hay DPI asistidos por energía ("activos") (basados en, por ejemplo, neumática, fuerza de impacto o vibración), que usa energía para ayudar, por ejemplo, a la desaglomeración de las partículas. Por ejemplo, el mecanismo activo de los inhaladores Exubera® utiliza energía mecánica almacenada en resortes o cámaras de aire comprimido. Ejemplos de DPI activos incluyen, sin limitación, Actispire® (monodosis), Aspirair® (multidosis), Exubera® (monodosis), MicroDose® (multidosis y activado electrónicamente), Omnihaler® (monodosis), Pfeiffer DPI (monodosis) y Spiros® (multidosis).

Un producto peptídico también puede administrarse por otras vías, tales como oral. Una formulación oral puede contener un producto peptídico y excipientes convencionales conocidos en la técnica, y opcionalmente un potenciador de la absorción tal como *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)aminocaprilato] de sodio (SNAC). El SNAC protege contra la degradación enzimática mediante acción tamponante local y potencia la absorción GI. Una forma farmacéutica oral (por ejemplo, un comprimido, cápsula o píldora) puede tener opcionalmente un recubrimiento entérico para proteger su contenido de los ácidos fuertes y las enzimas proteolíticas del estómago.

En algunas realizaciones, un producto peptídico se administra desde una composición de liberación mantenida. Como se usa en este documento, la expresión "composición de liberación mantenida" abarca composiciones, sistemas y dispositivos de liberación mantenida, liberación prolongada, liberación ampliada, liberación retardada, liberación lenta y liberación controlada. En algunas realizaciones, una composición de liberación mantenida administra un producto peptídico durante un periodo de al menos aproximadamente 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses o más.

En algunas realizaciones, una composición de liberación mantenida se formula como nanopartículas o micropartículas compuestas de un polímero biodegradable y que incorporan un producto peptídico. En determinadas realizaciones, el polímero biodegradable comprende ácido láctico o/y ácido glicólico (por ejemplo, un copolímero a base de ácido L-láctico, tal como poli(L-láctido-co-glicólido) o poli(L-ácido láctico-co-ácido D,L-2-hidroxi-octanoico)).

En otras realizaciones, una composición de liberación mantenida está en forma de un depósito que se genera cuando una mezcla de un producto peptídico y un polímero se inyecta en un sujeto por vía intramuscular o subcutánea. En determinadas realizaciones, el polímero es o comprende PEG, poli(ácido láctico) (PLA) o poli(ácido glicólico) (PGA), o un copolímero de los mismos (por ejemplo, PLGA o PLA-PEG).

Una composición farmacéutica puede presentarse en forma farmacéutica unitaria como una sola dosis, en donde todos los ingredientes activos e inactivos se combinan en un sistema adecuado, y los componentes no tienen que mezclarse para formar la composición a administrar. Una forma farmacéutica unitaria contiene en general una dosis terapéuticamente eficaz del fármaco, pero puede contener una fracción apropiada de la misma de modo que tomar múltiples formas farmacéuticas unitarias consiga la dosis terapéuticamente eficaz. Ejemplos de una forma farmacéutica unitaria incluyen un comprimido, cápsula o píldora para captación oral; una solución en una jeringa prellenada de una pluma de un solo uso o una pluma con un contador de dosis para inyección parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular); y una cápsula, cartucho o envase alveolado precargado en o cargado manualmente en un inhalador.

Como alternativa, una composición farmacéutica puede presentarse como un kit en que el ingrediente activo, los excipientes y los vehículos (por ejemplo, disolventes) se proporcionan en dos o más recipientes separados (por ejemplo, ampollas, viales, tubos, frascos o jeringas) y tienen que combinarse para formar la composición a administrar. El kit puede contener instrucciones para almacenar, preparar y administrar la composición (por ejemplo, una solución a inyectar por vía parenteral).

Un kit puede contener todos los ingredientes activos e inactivos en forma farmacéutica unitaria o el ingrediente activo y los ingredientes inactivos en dos o más recipientes separados, y puede contener instrucciones para administrar o usar la composición farmacéutica para tratar una afección médica divulgada en este documento. Un kit puede contener además un dispositivo para administrar la composición, tal como una pluma de inyección o un inhalador.

En algunas realizaciones, un kit contiene un producto peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende el mismo, e instrucciones para administrar o usar el producto peptídico o la composición para tratar una afección médica divulgada en este documento, tal como resistencia a la insulina, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o una enfermedad cardiovascular, o una afección asociada con las mismas (por ejemplo, NASH o PCOS). En determinadas realizaciones, el kit contiene además un dispositivo para administrar el producto peptídico o la composición, tal como una pluma de inyección o un inhalador.

Usos terapéuticos de productos peptídicos

La divulgación proporciona además usos de los productos peptídicos descritos en este documento para tratar, por ejemplo, la resistencia a la insulina, la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, y afecciones asociadas con ello, tales como NASH y PCOS.

- 5 En algunas realizaciones, los productos peptídicos se usan para tratar la hiperglucemia, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, prediabetes, diabetes (incluyendo diabetes de tipos 1 y 2, gestacional y juvenil), complicaciones diabéticas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos libres, obesidad, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedades cardiovasculares (incluyendo arteriopatía coronaria), aterosclerosis, síndrome cardiovascular
- 10 agudo, isquemia (incluyendo isquemia de miocardio e isquemia/apoplejía cerebral), lesión por isquemia-reperusión (incluyendo IRI de miocardio y cerebral), infarto (incluyendo infarto de miocardio y cerebral), angina, insuficiencia cardíaca (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva), vasculopatía periférica, trombosis (por ejemplo, trombosis venosa profunda), embolia (por ejemplo, embolia pulmonar), inflamación sistémica (por ejemplo, una caracterizada por nivel sanguíneo elevado de proteína C-reactiva) e hipertensión. Los productos peptídicos pueden conseguir sus efectos terapéuticos a través de diversos mecanismos, incluyendo estimulación de la secreción de insulina
- 15 dependiente de glucemia, aumento en la sensibilidad a la insulina, estimulación de la quema de grasas y reducción del peso corporal. Los productos peptídicos también pueden promover, por ejemplo, la protección de las células beta pancreáticas, la cardioprotección y la curación de heridas.
- 20 Los productos peptídicos descritos en este documento pueden usarse para tratar otras afecciones asociadas con la resistencia a la insulina o/y la obesidad. Otras afecciones asociadas con la resistencia a la insulina o/y la obesidad incluyen, sin limitación, artritis (por ejemplo, osteoartritis), dolor lumbar, trastornos respiratorios (por ejemplo, asma, síndrome de hipoventilación por obesidad [síndrome de Pickwickian] y apnea obstructiva del sueño), trastornos dermatológicos (por ejemplo, úlceras diabéticas, acantosis pigmentaria, celulitis, hirsutismo, intertrigo y linfedema),
- 25 trastornos gastroenterológicos (por ejemplo, colelitiasis [cálculos biliares], enfermedad de reflujo gastroesofágico [GERD] y gastroparesis), gota, hiperkortisolismo (por ejemplo, síndrome de Cushing), trastornos renales (por ejemplo, nefropatía crónica), trastornos hepáticos (por ejemplo, esteatosis hepática [FLD] incluyendo FLD alcohólica y no alcohólica), trastornos neurológicos (por ejemplo, síndrome del túnel carpiano, demencias [por ejemplo, enfermedad de Alzheimer y demencia vascular], meralgia parestésica, migrañas y esclerosis múltiple), trastornos urológicos (por
- 30 ejemplo, disfunción eréctil, hipogonadismo e incontinencia urinaria), síndrome del ovario poliquístico, infertilidad, trastornos menstruales, trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión) y cánceres (por ejemplo, cánceres del endometrio, esófago, colon y recto, vesícula biliar, riñón, hígado [por ejemplo, carcinoma hepatocelular], páncreas y piel [por ejemplo, melanoma], y leucemia).
- 35 En determinadas realizaciones, un producto peptídico descrito en este documento se usa para tratar el síndrome del ovario poliquístico (PCOS). En otras realizaciones, un producto peptídico se usa para tratar nefropatía crónica (CKD), también conocida como insuficiencia crónica de riñón/renal (CKF/CRF). Las causas más comunes de CKD son diabetes e hipertensión incontrolada a largo plazo.
- 40 En otras realizaciones, un producto peptídico descrito en este documento se usa para tratar esteatosis hepática (FLD). En algunas realizaciones, la FLD es esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD). En determinadas realizaciones, la NAFLD es esteatohepatitis no alcohólica (NASH). La FLD, también conocida como esteatosis hepática, se caracteriza por excesiva acumulación de grasa en el hígado. La FLD incluye esteatosis hepática alcohólica (AFLD) y NAFLD. El alcoholismo crónico provoca esteatosis hepática debido a la producción de metabolitos tóxicos tales como aldehídos
- 45 durante el metabolismo del alcohol en el hígado. La NAFLD se describe a continuación. La FLD está asociada con diabetes, obesidad y síndrome metabólico. La esteatosis hepática puede evolucionar en cirrosis o un cáncer de hígado (por ejemplo, carcinoma hepatocelular [HCC]). Menos de aproximadamente un 10 % de personas con AFLD cirrótica desarrolla HCC, pero hasta aproximadamente un 45 % de personas con NASH sin cirrosis pueden desarrollar HCC. El HCC es el tipo más común de cáncer de hígado primario en adultos y se produce en el entorno de inflamación
- 50 hepática crónica.

La NAFLD se caracteriza por esteatosis hepática que se produce cuando la grasa, en particular ácidos grasos libres y triglicéridos, se acumulan en los hepatocitos (esteatosis hepática) debido a causas distintas de consumo excesivo de alcohol, tal como sobrecarga de nutrientes, alta ingesta calórica y disfunción metabólica (por ejemplo, dislipidemia

55 y control alterado de la glucosa). Un hígado puede permanecer con esteatosis sin alterar la función hepática, pero un hígado con esteatosis puede progresar hasta convertirse en NASH, una afección en que la esteatosis está acompañada por inflamación, hepatocitos vacuolados y lesión celular con o sin fibrosis del hígado. La fibrosis es el predictor más fuerte de mortalidad de NASH. La NAFLD puede caracterizarse por esteatosis en solitario; esteatosis con inflamación lobular o portal, pero sin degeneración vacuolar; esteatosis con degeneración vacuolar, pero sin inflamación; o esteatosis con inflamación y degeneración vacuolar.

60

La NASH es la forma más extrema de NAFLD. La NASH es una enfermedad progresiva, con aproximadamente un 20 % de pacientes que desarrollan cirrosis del hígado y aproximadamente un 10 % que mueren de una hepatopatía, tal como cirrosis o un cáncer de hígado (por ejemplo, HCC). La NAFLD es el trastorno hepático más común en países

65 desarrollados, y la NASH se proyecta en la suplantación de la hepatitis C como la causa principal de trasplante de

hígado en Estados Unidos en 2020. Aproximadamente un 12-25 % de las personas en Estados Unidos tienen NAFLD, afectando la NASH a aproximadamente un 2-5 % de las personas en Estados Unidos.

La NAFLD, incluyendo NASH, está asociada con resistencia a la insulina, obesidad y síndrome metabólico. Por ejemplo, la resistencia a la insulina contribuye a la progresión de la esteatosis hepática a la inflamación hepática y fibrosis y, por tanto, NASH. Además, la obesidad impulsa y exacerba la NASH, y la pérdida de peso puede aliviar la NASH. Por lo tanto, los productos peptídicos descritos en este documento, incluyendo agonistas del receptor de GLP-1 (GLP1R), agonistas del receptor de glucagón (GCGR) y agonistas dobles de GLP1R/GCGR, pueden usarse para tratar la NAFLD, incluyendo NASH.

En algunas realizaciones, los productos peptídicos usados para tratar una afección asociada con resistencia a la insulina o/y obesidad divulgada en este documento, tal como NAFLD (por ejemplo, NASH) o PCOS, se seleccionan de los productos peptídicos de SEQ. ID. NO. 601, 602, 603, 604, 630, 631, 632, 633, 634, 805, 819, 820, 821, 1114, 1115, 1116, 1117, 1118, 1119, 1120, 1121, 1122, 1123, 1124, 1125 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un producto peptídico puede administrarse por cualquier vía adecuada para el tratamiento de una afección divulgada en este documento. Las posibles vías de administración de un producto peptídico incluyen, sin limitación, oral, parenteral (incluyendo intradérmica, subcutánea, intramuscular, intravascular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intracavitaria y tópica), y tópica (incluyendo transdérmica, transmucosa, intranasal [por ejemplo, por pulverización o gotas nasales], ocular [por ejemplo, mediante colirio], pulmonar [por ejemplo, por inhalación oral o nasal], bucal, sublingual, rectal [por ejemplo, mediante supositorio] y vaginal [por ejemplo, mediante supositorio]). En algunas realizaciones, un producto peptídico se administra por vía parenteral, tal como subcutánea, intravenosa o intramuscular. En otras realizaciones, un producto peptídico se administra por inhalación oral o inhalación o insuflación nasal.

La cantidad terapéuticamente eficaz y la frecuencia de administración de, y la duración del tratamiento con, un producto peptídico para tratar una afección divulgada en este documento pueden depender de diversos factores, incluyendo la naturaleza y gravedad de la afección, la potencia del compuesto, la vía de administración, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, y la respuesta del sujeto al tratamiento, y pueden determinarse por el médico a cargo.

En algunas realizaciones, un producto peptídico se administra por vía parenteral (por ejemplo, subcutánea [sc], intravenosa [iv] o intramuscular [im]) en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1, 5 o 10 mg, o aproximadamente 0,1-1 mg o 1-10 mg, durante un periodo de aproximadamente una semana para el tratamiento de una afección divulgada en este documento (por ejemplo, una asociada con resistencia a la insulina o/y obesidad, tal como NASH o PCOS). En realizaciones adicionales, un producto peptídico se administra por vía parenteral (por ejemplo, sc, iv o im) en una dosis de aproximadamente 0,1-0,5 mg, 0,5-1 mg, 1-5 mg o 5-10 mg durante un periodo de aproximadamente una semana. En determinadas realizaciones, un producto peptídico se administra por vía parenteral (por ejemplo, sc, iv o im) en una dosis de aproximadamente 0,1-1 mg, o aproximadamente 0,1-0,5 mg o 0,5-1 mg, durante un periodo de aproximadamente una semana.

Un producto peptídico puede administrarse en cualquier frecuencia adecuada para el tratamiento de una afección divulgada en este documento (por ejemplo, una asociada con resistencia a la insulina o/y obesidad, tal como NASH o PCOS). En algunas realizaciones, un producto peptídico se administra, por ejemplo, sc o iv una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, dos veces a la semana, una vez a la semana o una vez cada dos semanas. En determinadas realizaciones, un producto peptídico se administra, por ejemplo, sc o iv una vez a la semana.

Un producto peptídico puede administrarse en cualquier momento del día conveniente para el paciente. Un producto peptídico puede tomarse sustancialmente con comida (por ejemplo, con una comida o en aproximadamente 1 hora o 30 minutos antes o después de una comida) o sustancialmente sin comida (por ejemplo, al menos aproximadamente 1 o 2 horas antes o después de una comida).

La duración del tratamiento de una afección médica con un producto peptídico puede basarse en, por ejemplo, la naturaleza y gravedad de la afección y la respuesta del sujeto al tratamiento, y puede determinarse por el médico a cargo. En algunas realizaciones, un producto peptídico se administra de forma crónica para tratar una afección divulgada en este documento, tal como al menos aproximadamente 2 meses, 3 meses, 6 meses, 1 año, 1,5 años, 2 años, 3 años, 5 años, 10 años o más. Un producto peptídico también puede tomarse *pro re nata* (según lo necesario) hasta que las manifestaciones clínicas de la afección desaparezcan o se consigan los objetivos clínicos, tal como nivel de glucemia, tensión arterial, niveles sanguíneos de lípidos, peso corporal o índice de masa corporal, relación de cintura a cadera o el porcentaje de grasa corporal, o cualquier combinación de las mismas. Si las manifestaciones clínicas de la afección reaparecen o no se mantienen los objetivos clínicos, puede reanudarse la administración del producto peptídico.

La divulgación proporciona además un producto peptídico descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para su uso como medicamento. Además, la divulgación proporciona el uso de un producto peptídico descrito en este documento o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo en la preparación de un medicamento. El medicamento que contiene un producto peptídico puede usarse para tratar cualquier afección médica descrita en este documento. Un producto peptídico puede usarse opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5 Politerapias

Un producto peptídico descrito en este documento puede usarse opcionalmente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar cualquier trastorno divulgado en este documento, tal como resistencia a la insulina, diabetes, obesidad, síndrome metabólico o una enfermedad cardiovascular, o cualquier afección asociada con los mismos, tales como NASH o PCOS. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad (incluyendo agentes hipolipemiantes y agentes prosaciedad), agentes antiateroscleróticos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, agentes antifibróticos, agentes antihipertensivos y combinaciones de los mismos.

Los agentes antidiabéticos incluyen, sin limitación:

agonistas de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), incluyendo biguanidas (por ejemplo, buformina y metformina);

agonistas del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- γ), incluyendo tiazolidinadonas (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, lobeglitazona, netoglitazona, pioglitazona, rivoglitazona, rosiglitazona y troglitazona) y saroglitazar (agonista doble de PPAR- α/γ);

agonistas del receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), incluyendo exendina-4, albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida, semaglutida, taspoglutida, CNTO736, CNTO3649, HM11260C (LAPS-exendina), NN9926 (OG9S7GT), TT401 y ZY0G1;

inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), incluyendo alogliptina, anagliptina, dutogliptina, evogliptina, gemigliptina, gosogliptina, linagliptina, omarigliptina, saxagliptina, septagliptina, sitagliptina, teneligliptina, trelagliptina y vildagliptina;

inhibidores de la proteína 2 de transporte de sodio-glucosa (SGLT2), incluyendo canagliflozina (también inhibe SGLT1), dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina, ipragliflozina, luseogliflozina, etabonato de remogliflozina, sotagliflozina (también inhibe SGLT1) y tofogliflozina;

bloqueantes de los canales de K⁺ dependientes de ATP (K_{ATP}) en células beta pancreáticas, incluyendo meglitinidas (por ejemplo, mitiglinida, nateglinida y repaglinida) y sulfonilureas (incluyendo de primera generación (por ejemplo, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, gliciclamida [tolhexamida], metahexamida, tolazamida y tolbutamida) y segunda generación (por ejemplo, glibenclamida [gliburida], glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisoxepida y glicopiramida));

insulina y análogos de la misma, incluyendo insulina de acción rápida (por ejemplo, insulina aspart, insulina glulisina e insulina lispro), insulina de acción intermedia (por ejemplo, insulina NPH), e insulina de larga acción (por ejemplo, insulina degludec, insulina detemir e insulina glargina); y

análogos, derivados y sales de los mismos.

En determinadas realizaciones, el agente antidiabético es o incluye una biguanida (por ejemplo, metformina), una tiazolidinadona (por ejemplo, pioglitazona o rosiglitazona) o un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo, empagliflozina o tofogliflozina), o cualquier combinación de los mismos.

Los agentes antiobesidad incluyen, aunque sin limitación:

supresores del apetito (anorexígeno), incluyendo anfetamina, dexanfetamina, anfepramona, clobenzorex, mazindol, fentermina (con o sin topiramato) y lorcaserina;

agentes prosaciedad, incluyendo factor neurotrófico ciliar (por ejemplo, axokine) y análogos de acción más larga de amilina, calcitonina, colecistocinina (CCK), GLP-1, leptina, oxintomodulina, polipéptido pancreático (PP), péptido YY (PYY) y neuropéptido Y (NPY);

inhibidores de lipasa, incluyendo caulerpenina, cetilistat, ebelactona A y B, esterastina, lipstatina, orlistat, pericquinina, panclicina A-E, valilactona y vibrilactona;

agentes antihiperlipidémicos; y

análogos, derivados y sales de los mismos.

Los agentes antihiperlipidémicos incluyen, sin limitación:

inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo estatinas (por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, mevastatina, monacolinas (por ejemplo, monacolina K [lovastatina]), pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina) y flavanonas (por ejemplo, naringenina);

inhibidores de la escualeno sintasa, incluyendo lapaquistat, ácido zaragóxico y RPR-107393;

inhibidores de la acetil-CoA carboxilasa (ACC), incluyendo antocianinas, avenaciolidas, biotina cloroacetilada, ciclodim, diclofop, haloxifop, sorafenos (por ejemplo, sorafeno A_{1a}), ácido 5-(tetradeciloxi)-2-furancarboxílico (TOFA), CP-640186, GS-0976, NDI-010976; 7-(4-propiloxi-feniletinil)-3,3-dimetil-3,4 dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina; N-etil-N'-(3-[[4-(3,3-dimetil-1-oxo-2-oxa-7-azaespiro[4.5]dec-7-il)piperidin-1-il]-carbonil]-1-benzotien-2-il)urea; 5-(3-acetamidobut-1-inil)-2-(4-propiloxifenoxi)tiazol; y 1-(3-[[4-(3,3-dimetil-1-oxo-2-oxa-7-azaespiro[4.5]dec-7-il)piperidin-1-il]-carbonil]-5-(piridin-2-il)-2-tienil)-3-etilurea;

agonistas de PPAR- α , incluyendo fibratos (por ejemplo, bezafibrato, ciprofibrato, clinfibrato, ácido clofíbrico, clofibrato, clofibrato de aluminio [alfibrato], clofibrada, etofibrato, ácido fenofíbrico, fenofibrato, gemfibrozilo, ronifibrato y simfibrato), isoflavonas (por ejemplo, daidzeína y genisteína), y ácidos perfluoroalcanoicos (por ejemplo, ácido perfluorooctanoico y ácido perfluorononanoico);

agonistas de PPAR- δ , incluyendo elafibranor (agonista doble de PPAR- α/δ), GFT505 (agonista doble de PPAR- α/δ), GW0742, GW501516 (agonista doble de PPAR- β/δ), sodelglitazar (GW677954), MBX-8025, e isoflavonas (por ejemplo, daidzeína y genisteína);

agonistas de PPAR- γ , incluyendo tiazolidinadionas (*supra*), saroglitazar (agonista doble de PPAR- α/γ), 4-oxo-2-tioxotiazolinas (por ejemplo, rodanina), berberina, honokiol, ácido perfluorononanoico, prostaglandinas de ciclopentenona (por ejemplo, ciclopentenona 15-desoxi- Δ -prostaglandina J₂ [15d-PGJ₂]), e isoflavonas (por ejemplo, daidzeína y genisteína);

agonistas del receptor X hepático (LXR), incluyendo ligandos endógenos (por ejemplo, oxiesteros tales como 22(R)-hidroxicolesterol, 24(S)-hidroxicolesterol, 27-hidroxicolesterol y ácido colestenoico) y agonistas sintéticos (por ejemplo, dímero acetil-podocárpico, hipocolamida, N,N-dimetil-3 β -hidroxi-colenamida [DMHCA], GW3965 y T0901317);

agonistas del receptor X de retinoides (RXR), incluyendo ligandos endógenos (por ejemplo, ácido 9-cis-retinoico) y agonistas sintéticos (por ejemplo, bexaroteno, AGN 191659, AGN 191701, AGN 192849, BMS649, LG100268, LG100754 y LGD346);

inhibidores de la acil-CoA colesterol aciltransferasa (ACAT, también conocida como esteroil O-aciltransferasa [SOAT], incluyendo ACAT1 [SOAT1] y ACAT2 [SOAT2]), incluyendo avasimibe, pactimibe, pellitorina, terpendol C y flavanonas (por ejemplo, naringenina);

inhibidores de la actividad o expresión de esteroil-CoA desaturasa-1 (SCD-1, también conocida como esteroil-CoA delta-9 desaturasa), incluyendo aramchol, CAY-10566, CVT-11127, SAR-224, SAR-707, XEN-103; 3-(2-hidroxietoxi)-4-metoxi-N-[5-(3-trifluorometilbencil)tiazol-2-il]benzamida y 4-etilamino-3-(2-hidroxietoxi)-N-[5-(3-trifluorometilbencil)tiazol-2-il]benzamida; 1'-{6-[5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridazin-3-il}-5-(trifluorometil)-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]; 5-fluoro-1'-{6-[5-(piridin-3-ilmetil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]piridazin-3-il}-3,4-dihidroespiro[cromeno-2,4'-piperidina]; 6-[5-(ciclopropilmetil)-4,5-dihidro-1'H,3H-espiro[1,5-benzoxazepina-2,4'-piperidin]-1'-il]-N-(2-hidroxi-2-piridin-3-iletíl)piridazina-3-carboxamida; (2-hidroxi-2-piridin-3-iletíl)amida del ácido 6-[4-(2-metilbenzoil)piperidin-1-il]piridazina-3-carboxílico; 4-(2-clorofenoxi)-N-[3-(metil carbamoil)fenil]piperidina-1-carboxamida; el isómero cis-9,trans-11 y el isómero trans-10,cis-12 de ácido linoleico conjugado, compuestos heteroaromáticos sustituidos divulgados en el documento WO 2009/129625 A1, polinucleótidos de antisentido y ácidos peptidonucleicos (APN) que se dirigen a ARNm de SCD-1, y ARNip dirigidos a SCD-1;

inhibidores de la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP), incluyendo anacetrapib, dalcetrapib, evacetrapib, torcetrapib y AMG 899 (TA-8995);

inhibidores de la actividad o expresión de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTTP), incluyendo implitapide, lomitapide, dirlotapide, mitratapide, CP-346086, JTT-130, SLX-4090, polinucleótidos de antisentido y APN que se dirigen al ARNm de MTTP, microARN dirigidos a MTTP (por ejemplo, miARN-30c), y ARNip dirigidos a MTTP;

agonistas del receptor de GLP-1 (*supra*);

factor 21 de crecimiento de fibroblastos (FGF21) y análogos y derivados del mismo, incluyendo BMS-986036 (FGF21 pegilado);

- inhibidores de la actividad o expresión de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9), incluyendo berberina (reduce el nivel de PCSK9), anexina A2 (inhibe la actividad de PCSK9), anticuerpos anti-PCSK9 (por ejemplo, alirocumab, bococizumab, evolocumab, LGT-209, LY3015014 y RG7652), péptidos que imitan el dominio del factor A de crecimiento epidérmico (EGF-A) del receptor de LDL que se une a PCSK9, adnectinas que se unen a PCSK9 (por ejemplo, BMS-962476), polinucleótidos de antisentido y APN que se dirigen al ARNm de PCSK9, y ARNip dirigidos a PCSK9 (por ejemplo, inclisiran [ALN-PCS] y ALN-PCS02);
- péptidos imitadores de apolipoproteína, incluyendo imitadores de apoA-I (por ejemplo, 2F, 3F, 3F-1, 3F-2, 3F-14, 4F, 4F-P-4F, 4F-IHS-4F, 4F2, 5F, 6F, 7F, 18F, 5A, 5A-C1, 5A-CH1, 5A-CH2, 5A-H1, 18A, 37pA [18A-P-18A], ELK [nombre], ELK-1A, ELK-1F, ELK-1K1A1E, ELK-1 I1K, ELK-1W, ELK-2A, ELK-2A2K2E, ELK-2E2K, ELK-2F, ELK-3E3EK, ELK-3E3K3A, ELK-3E3LK, ELK-PA, ELK-P2A, ELKA [nombre], ELKA-CH2, ATI-5261, CS-6253, ETC-642, FAMP [nombre], FREL [nombre] y KRES [nombre]) e imitadores de apoE (por ejemplo, Ac-hE18A-NH₂ [AEM-28], Ac-[R]hE18A-NH₂, AEM-28-14, EpK, hEp, mR18L, COG-112, COG-133 y COG-1410);
- ácidos grasos omega-3, incluyendo ácido docosahexaenoico (DHA), ácido docosapentaenoico (DPA), ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido α -linolénico (ALA), aceites de pescado (que contienen, por ejemplo, DHA y EPA), y ésteres (por ejemplo, ésteres de glicerilo y etilo) de los mismos; y
- análogos, derivados y sales de los mismos.
- En determinadas realizaciones, el agente antiobesidad es o incluye un inhibidor de lipasa (por ejemplo, orlistat) o/y un agente antihiperlipidéxico (por ejemplo, una estatina tal como atorvastatina, o/y un fibrato tal como fenofibrato).
- Los agentes antihipertensivos incluyen, sin limitación:
- antagonistas del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), incluyendo inhibidores de renina (por ejemplo, aliskireno), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) (por ejemplo, benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril), antagonistas del receptor de tipo 1 del receptor de angiotensina II (AT₁) (por ejemplo, azilsartán, candesartán, eprosartán, fimasartán, irbesartán, losartán, olmesartán medoxomilo, olmesartán, telmisartán y valsartán), y agonistas del receptor de aldosterona (por ejemplo, eplerenona y espironolactona);
- diuréticos, incluyendo diuréticos del asa (por ejemplo, bumetanida, ácido etacrínico, furosemida y torsemida), diuréticos tiazida (por ejemplo, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, epitizida, meticlotiazida y politiazida), diuréticos similares a tiazida (por ejemplo, clortalidona, indapamida y metolazona), cicletanina (un diurético tubular distal temprano), diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, eplerenona, espironolactona y triamtereno), y teobromo;
- bloqueantes del canal de calcio, incluyendo dihidropiridinas (por ejemplo, amlodipina, levamlodipina, cilnidipina, clevidipina, felodipina, isradipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina y nitrendipina) y no dihidropiridinas (por ejemplo, diltiazem y verapamilo);
- agonistas del α_2 -adrenorreceptor, incluyendo clonidina, guanabenz, guanfacina, metildopa y moxonidina;
- antagonistas del α_1 -adrenorreceptor (bloqueantes alfa), incluyendo doxazosina, indoramina, nicergolina, fenoxibenzamina, fentolamina, prazosina, terazosina y tolazolina;
- antagonistas del β -adrenorreceptor (β_1 o/y β_2) (bloqueantes beta), incluyendo atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nadolol, nebivolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol y timolol;
- bloqueantes alfa/beta mixtos, incluyendo bucindolol, carvedilol y labetalol;
- antagonistas del receptor de endotelina, incluyendo antagonistas selectivos del receptor de ET_A (por ejemplo, ambrisentán, atrasentán, edonentán, sitaxentán, zibotentán y BQ-123) y antagonistas dobles de ET_A/ET_B (por ejemplo, bosentán, macitentán y tezosentán);
- otros vasodilatadores, incluyendo hidralazina, minoxidil, teobromo, nitroprusido de sodio, nitratos orgánicos (por ejemplo, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida y nitroglicerina, que se convierten en óxido nítrico en el cuerpo), estimuladores de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) (por ejemplo, cicletanina), activadores de la guanilato ciclasa soluble (por ejemplo, cinaciguat y riociguat), inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (PDE5) (por ejemplo, avanafil, benzamidanafil, dasantafil, dinafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil, tadalafil, udenafil, vardenafil, dipiridamol, papaverina, propentofilina, zaprinast y T-1032), prostaglandina E₁ (alprostadil) y análogos de la misma (por ejemplo, limaprost y misoprostol), prostaciclina y análogos de la misma (por ejemplo, ataprost, beraprost [por ejemplo, esuberaprost], 5,6,7-trinor-4,8-inter-*m*-fenileno-9-fluoro-PGI₂, carbaciclina, isocarbaciclina, clinprost, ciprosteno, eptaloprost, cicaprost, iloprost, pimilprost, SM-10906 (des-metil pimilprost), naxaprosteno, taprosteno, treprostinil, CS-570, OP-2507 y TY-11223), agonistas no prostanoideos del receptor de prostaciclina (por ejemplo, 1-

ftalazinol, ralinepag, selexipag, ACT-333679 [MRE-269, metabolito activo de selexipag], y TRA-418), inhibidores de fosfolipasa C (PLC) e inhibidores de la proteína cinasa C (PKC) (por ejemplo, BIM-1, BIM-2, BIM-3, BIM-8, queleritrina, cicletanina, gosipol, miyabenol C, miricitrina, ruboxistaurina y verbascósido;

5 minerales, incluyendo magnesio y sulfato de magnesio; y

análogos, derivados y sales de los mismos.

10 En determinadas realizaciones, el agente antihipertensivo es o incluye un diurético de tiazida o similar a tiazida (por ejemplo, hidroclorotiazida o clortalidona), un bloqueante de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipina o nifedipina), un inhibidor de ACE (por ejemplo, benazepril, captopril o perindopril) o un antagonista del receptor de angiotensina II (por ejemplo, olmesartán medoxomilo, olmesartán, telmisartán o valsartán), o cualquier combinación de los mismos.

15 En algunas realizaciones, un producto peptídico descrito en este documento se usa en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para tratar la NAFLD, tal como NASH. En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antiinflamatorios, agentes antifibróticos, antioxidantes, agentes antihipertensivos y combinaciones de los mismos.

20 Agentes terapéuticos que pueden usarse para tratar la NAFLD (por ejemplo, NASH) incluyen, sin limitación:

agonistas de PPAR, incluyendo agonistas de PPAR- δ (por ejemplo, MBX-8025, elafibránor [agonista doble de PPAR- α/δ] y GW501516 [agonista doble de PPAR- β/δ]) y agonistas de PPAR- γ (por ejemplo, tiazolidinadionas tales como pioglitazona, y saroglitazar [agonista doble de PPAR- α/γ]); el agonismo de PPAR- δ y - γ aumenta la sensibilidad a la insulina, el agonismo de PPAR- α reduce la esteatosis hepática y el agonismo de PPAR- δ inhibe la activación de macrófagos y células de Kupffer;

25 agonistas del receptor X de farnesoides (FXR), tales como ácido obeticoólico y GS-9674; los agonistas de FXR reducen la gluconeogénesis hepática, la lipogénesis, la esteatosis y la fibrosis;

30 factor 19 de crecimiento de fibroblastos (FGF19) y análogos y derivados del mismo, tales como NGM-282; los análogos de FGF19 reducen la gluconeogénesis hepática y la esteatosis;

35 factor 21 de crecimiento de fibroblastos (FGF21) y análogos y derivados del mismo, tales como BMS-986036 (FGF21 pegilado); los análogos de FGF21 reducen la esteatosis hepática, la lesión celular y la fibrosis;

inhibidores de la HMG-CoA reductasa, incluyendo estatinas (por ejemplo, rosuvastatina); las estatinas reducen la esteatohepatitis y la fibrosis;

40 inhibidores de ACC, tales como NDI-010976 (dirigido al hígado) y GS-0976; los inhibidores de ACC reducen la lipogénesis *de novo* y la esteatosis hepática;

inhibidores de SCD-1, tales como aramchol; los inhibidores de SCD-1 reducen la esteatosis hepática y aumentan la sensibilidad a la insulina;

45 inhibidores de SGLT2, tales como canagliflozina, ipragliflozina y luseogliflozina; los inhibidores de SGLT2 reducen el peso corporal, el nivel hepático de ALT y la fibrosis;

50 antagonistas de CCR2 o/y CCR5, tales como cenicriviroc; los antagonistas de CCR2 (se une a CCL2 [MCP1]) y CCR5 (se une a CCL5 [RANTES]) inhiben la activación y migración de las células inflamatorias (por ejemplo, macrófagos) al hígado y reducen la fibrosis hepática;

55 inhibidores de la apoptosis, incluyendo inhibidores de cinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis (ASK1) (por ejemplo, selonsertib) e inhibidores de caspasa (por ejemplo, emricasan [inhibidor universal de caspasa]); los inhibidores de la apoptosis reducen la esteatosis hepática y la fibrosis;

inhibidores de la lisil oxidasa de tipo 2 (LOXL2), tales como simtuzumab; LOXL2 es una enzima de la matriz clave en la formación de colágeno y se expresa de forma elevada en el hígado;

60 inhibidores de galectina-3, tales como GR-MD-02 y TD139; la galectina-3 es crucial para el desarrollo de la fibrosis hepática;

65 antioxidantes, incluyendo vitamina E (por ejemplo, α -tocoferol) y aceptadores de especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres (por ejemplo, cisteamina, glutatión, melatonina y pentoxifilina [también antiinflamatorio mediante la inhibición de TNF- α y fosfodiesterasas]); la vitamina E reduce la esteatosis hepática, la degeneración vacuolar de los hepatocitos y la inflamación lobulillar; y

análogos, derivados y sales de los mismos.

En algunas realizaciones, un producto peptídico descrito en este documento se usa junto con un agonista de PPAR (por ejemplo, un agonista de PPAR- δ tal como elafibranor o/y un agonista de PPAR- γ tal como pioglitazona), un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, una estatina tal como rosuvastatina), un agonista de FXR (por ejemplo, ácido obeticólico) o un antioxidante (por ejemplo, vitamina E), o cualquier combinación de los mismos, para tratar la NAFLD (por ejemplo, NASH). En determinadas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticos adicionales para el tratamiento de NAFLD (por ejemplo, NASH) son o incluyen vitamina E o/y pioglitazona.

Preparación de productos peptídicos

El documento WO 2015/184177 A1 describe la síntesis de productos peptídicos. Los ejemplos a continuación también describen la síntesis de producto peptídicos representativos.

Ejemplos

Se pretende que los siguientes ejemplos sean únicamente para ilustrar la divulgación. Como alternativa pueden usarse otros procesos, ensayos, estudios, protocolos, procedimientos, metodologías, reactivos y condiciones según lo apropiado. Los ejemplos 6 a 9 no son de acuerdo con la presente invención y se presentan con propósitos de ilustración únicamente.

Ejemplo 1. Reactivos tales como N- α -Fmoc, N- ϵ -(1-octil B-D-glucuronido-6-il)-L-lisina

En un matraz Erlenmeyer de 250 ml secado al horno se coloca ácido 1-octil β -D-glucurónico (3,06 g, 10 mmol, Carbosynth Ltd.), 50 ml de DMF anhidra y 1-hidroxibenzotriazol anhidro (1,62 g, 12 mmol). Se añade una solución enfriada (4 °C) de N, N'-díciclohexilcarbodiimida (2,48 g, 12 mmol) en 50 ml de DMF con agitación, y la reacción se deja continuar durante 5 min. El precipitado blanco copioso de N,N'-díciclohexilurea se filtra en un embudo de vidrio fritado y el filtrado se añade a una solución de N- α -Fmoc-L-lisina (3,68 g, 10 mmol) 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 de refrigeración. Se puede conseguir más purificación por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de disolvente de EtOAc a EtOAc/EtOH/AcOH.

Una reacción similar usando N- α -Boc-L-lisina produce N- α -Boc,N- ϵ -(1-octil β -D-glucuronido-6-il)-L-lisina, que es adecuada para incorporación N terminal y escisión a un extremo N libre. Una reacción similar usando N- α -Ac-L-lisina produce N- α -Ac,N- ϵ -(1-octil β -D-glucuronido-6-il)-L-lisina, que es adecuada para su incorporación en el extremo N de un péptido con un extremo N bloqueado. Una reacción similar usando una cantidad apropiada de N- α -Fmoc-L-ornitina produce N- α -Fmoc,N- δ -(1-octil (3-D-glucuronido-6-il)-L-ornitina. Reacciones similares usando otros diaminoácidos N-monoprotectados facilitan los reactivos correspondientes. Como alternativa, 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 a 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 capa orgánica contiene el reactivo deseado como una solución en CH₂Cl₂ lista para su acoplamiento con el 1-alkil-glucurónico como anteriormente. La mezcla de reacción filtrada se lava con NaHSO₄ acuoso para hidrolizar el éster de Me₃Si y después se seca sobre MgSO₄, y después el disolvente se retira.

De forma similar, pero usando ácido peracetil o perbenzoil 1-octil β -D-glucurónico, se obtiene la forma protegida con Ac o Bz de los reactivos (por ejemplo, ácido 2,3,4-trisacetil 1-octil β -D-glucurónico y similares, formado por tratamiento con Ac₂O). Dichos reactivos tienen estabilidad aumentada durante la escisión con ácido de la resina y se usan cuando se detecta inestabilidad durante la desprotección. La desprotección final de dichos productos se realiza por transesterificación catalizada con base después de la escisión, mediante el uso de MeOH/NH₃, MeOH/NaOMe o MeOH/NH₂NH₂, como se describe anteriormente.

Ejemplo 2. Péptidos 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 protege el grupo amino o carboxilo del primer aminoácido y cualquier grupo reactivo de la cadena lateral. Este aminoácido protegido entonces se fija a un soporte sólido inerte o se utiliza en solución, y el siguiente aminoácido en la secuencia, también protegido adecuadamente, se añade en condiciones susceptibles de 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 de preparación de péptidos que tienen menos de aproximadamente cincuenta aminoácidos implica síntesis de péptidos en fase sólida. En este método, el grupo α -amino (N α) y cualquier grupo funcional reactivo de la cadena

latera se protegen por grupos sensibles a ácido o base. El grupo protector debe ser estable a las condiciones de formación de enlaces peptídicos, mientras que sean fácilmente extraíbles sin afectar a la cadena peptídica existente. Grupos protectores de α -amino adecuados incluyen, aunque sin limitación, 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, preferiblemente Boc o Fmoc. Grupos protectores de la cadena lateral adecuados incluyen, aunque sin limitación, acetilo, bencilo (Bzl o Bn), 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-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo (Pbf), trimetilsililo y tritilo. Un grupo protector de No preferido para la síntesis de los compuestos es Fmoc. Grupos protectores de la cadena lateral preferidos incluyen -O-t-butilo para Glu, Tyr, Thr, Asp y Ser; Boc para las cadenas laterales de Lys y Trp; Pbf para Arg; y Trt para Asn, Gln y His. Para la modificación selectiva de un residuo de Lys, se prefiere protección ortogonal con un grupo protector no retirado por reactivos que escinden los grupos protectores basados en Fmoc o t-butilo. Ejemplos preferidos para la modificación de la cadena lateral de Lys incluyen, aunque sin limitación, los retirados por hidrazina, pero no piperidina; por ejemplo, 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-ilideno)-3-metilbutilo (ivDde), 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-ilideno)etilo (Dde) y aliloxicarbonilo (Alloc).

El esquema del grupo protector Fmoc-Lys(ivDde) o Fmoc-Lys(Dde) se prefiere en casos donde se desea la formación de lactama en la cadena lateral porque Fmoc-Glu(O-alilo) y Fmoc-Lys(Alloc) pueden incorporarse y usarse para proporcionar protección transitoria, y después desprotegerse para la formación de lactama mientras el grupo protector Lys(Dde) permanece para la retirada posterior y reacción con el tensioactivo funcionalizado. La lactama de la cadena lateral entre residuos ácidos y básicos (por ejemplo, Glu y Lys) se realiza después de la retirada del grupo protector basado en alilo mediante activación de la función carboxilo de la cadena lateral con N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC)/1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio (HBTU)/N,N'-diisopropiletilamina (DIEA), usando protocolos convencionales en la técnica.

En síntesis en fase sólida, el aminoácido C terminal se fija 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 por etapas de condensación y desprotección, y también son insolubles en los medios usados. Ejemplos de resinas disponibles en el mercado 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 C terminales. Cuando el extremo C del compuesto es una amida, las resinas preferidas son resina de p-metilbenzhidrilamino-co-poli(estireno-divinilbenceno) y resina basada en 2,4-dimetoxibenzhidrilamino ("amida de Rink") y similares. Un soporte preferido para la síntesis de péptidos más grandes es las resinas disponibles en el mercado que contienen secuencias de PEG injertadas en otras matrices poliméricas, tales como las resinas de amida de Rink-PEG y de PAL-PEG-PS (Applied Biosystems) y resinas similares diseñadas para la síntesis peptídica de amida usando el protocolo de Fmoc. Por tanto, en determinados casos, puede ser deseable tener un enlace amida a una cadena de PEG. En dichos casos, es conveniente ligar un N-Fmoc-amino-PEG-ácido carboxílico a la resina formadora de amida anterior (por ejemplo, resina de amida de Rink y similares). El primer aminoácido de la cadena puede acoplarse como un N-Fmoc-aminoácido a la función amino de la cadena de PEG. La desprotección final produce el producto de péptido-NH-PEG-CO-NH₂ deseado.

La fijación a la resina de PAM o HMPA puede conseguirse por reacción del aminoácido α -protegido, tal como Boc-aminoácido, como su sal de amonio, cesio, trietilamonio, 1,5-diazabicyclo-[5.4.0]undec-5-eno, tetrametilamonio o similar en etanol, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF) y similares, preferiblemente la sal de cesio en DMF, con la resina a una temperatura elevada, tal como entre aproximadamente 40 °C y aproximadamente 60 °C, preferiblemente aproximadamente 50 °C, durante aproximadamente 12 a 72 horas, preferiblemente aproximadamente 48 horas. Esto finalmente produce el producto de ácido peptídico después de la escisión con ácido o una amida después de aminólisis.

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

Para protocolos basados en Boc, el acoplamiento sucesivo de aminoácidos protegidos puede realizarse por métodos conocidos en la técnica, típicamente en un sintetizado automatizado de péptidos. Después de la neutralización con trietilamina, DIEA, N-metilmorfolina (NMM), colidina o base similar, cada aminoácido protegido se introduce en un exceso molar de aproximadamente 1,5 a 2,5 veces y el acoplamiento se realiza en un disolvente polar, no acuoso, inerte tal como CH₂Cl₂, DMF, N-metilpirolidona (NMP), N,N-dimetilacetamida (DMA) o una mezcla de los mismos, preferiblemente en diclorometano a temperatura ambiente. Para protocolos basados en Fmoc, no se usa ácido para la desprotección, sino que se incorpora habitualmente una base, preferiblemente DIEA o NMM, en la mezcla de acoplamiento. Los acoplamientos se hacen típicamente en DMF, NMP, DMA o disolventes mixtos, preferiblemente DMF. Agentes de acoplamiento representativos son N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida

(DIC) y otras carbodiimidas, en solitario o en presencia de HOBt, O-acil ureas, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBop), N-hidroxisuccinimida, otras N-hidroxiimidas u oximas. Como alternativa, pueden usarse ésteres activos de aminoácidos protegidos (por ejemplo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo y similares) o anhídridos simétricos. Agentes de acoplamiento preferidos son de la clase de aminio/uronio, 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 fijación a la resina de Fmoc-PAL-PEG-PS puede conseguirse por desprotección del conector de resina con piperidina al 20 % en DMF, seguido de reacción del aminoácido N- α -Fmoc protegido, un exceso molar de aproximadamente 5 veces del N- α -Fmoc-aminoácido, usando HBTU:di-isopropiletilamina (DIEA) (1:2) en DMF en un sintetizador de péptido asistido por microondas con un ciclo de acoplamiento de 5 min, a 75 °C máx.

Los péptidos de la divulgación pueden contener un grupo PEG (dPEG) en el extremo C. Dichos grupos PEG pueden ser cadenas cortas de polietilenglicol con un extremo amínico y un extremo carboxílico. Por tanto, son aminoácidos esencialmente no naturales y se tratan de forma similar a los otros aminoácidos para la síntesis. Por ejemplo, Fmoc-amidooxi-dPEG4-ácido está disponible en el mercado de Quanta Biodesign (n.º 10213) y se fija a la resina de Rink o HMPA en la primera etapa de la síntesis de una manera similar a la usada para los N-Fmoc o N-Boc aminoácidos descritos anteriormente. La desprotección con las condiciones convencionales de ácido fuerte proporciona el péptido modificado en el extremo C con dPEG corto correspondiente con el extremo C de ácido o amida correspondiente.

Para un protocolo basado en Fmoc en un sintetizador de péptidos asistido por microondas, el grupo protector de aminoácidos N- α -Fmoc se retira con piperidina al 20 % en DMF que contiene 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) 0,1 M, en un protocolo de desprotección doble durante 30 s y después durante 3 min con un máximo de temperatura establecido a 75 °C. Se añade HOBt a la solución de desprotección para reducir la formación de aspartimida. El acoplamiento del siguiente aminoácido emplea un exceso molar de 5 veces usando HBTU:DIEA (1:2) con un ciclo de acoplamiento doble de 5 min, 75 °C máx.

Al final de la síntesis en fase sólida, el péptido completamente protegido se retira de la resina. Cuando el enlace al soporte de resina es del tipo de éster bencílico, la escisión puede lograrse por medio de aminólisis con una alquilamina o fluoroalquilamina para péptidos con un extremo C de alquilamida, o por amoniólisis usando, 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 aproximadamente 50 °C, preferiblemente a aproximadamente 25 °C, durante aproximadamente 12 a 24 horas, preferiblemente aproximadamente 18 horas. Los péptidos con un extremo C de hidroxil pueden escindirse mediante HF u otro programa de desprotección fuertemente ácido o por saponificación. Como alternativa, el péptido puede retirarse de la resina por transesterificación usando metanol, por ejemplo, seguido de aminólisis o saponificación. El péptido protegido puede purificarse por gel de sílice o HPLC de fase inversa.

Los grupos protectores de las cadenas laterales pueden retirarse del péptido tratando el producto de aminólisis con, por ejemplo, HF líquido anhidro en presencia de anisol u otro aceptador de iones de carbonio, tratamiento con complejo de HF/piridina, tratamiento con tris(trifluoroacetil)boro y ácido trifluoroacético, por reducción con hidrógeno y paladio sobre carbono o polivinilpirrolidona, o por reducción con sodio en amoniaco líquido, preferiblemente con HF líquido y anisol a una temperatura entre aproximadamente -10 °C y 10 °C, preferiblemente a aproximadamente 0 °C, durante aproximadamente 15 minutos a 2 horas, preferiblemente aproximadamente 1,5 horas.

Para péptidos en las resinas de tipo benzhidrilamina, las etapas de escisión de la resina y desprotección pueden combinarse en una sola etapa utilizando HF líquido y anisol como se describe anteriormente o preferiblemente a través del uso de cócteles de escisión más suaves. Por ejemplo, para la resina de PAL-PEG-PS, un método preferido es el uso de un protocolo de desprotección doble en un sintetizador de péptidos asistido por microondas usando uno de los cócteles de escisión suave conocidos en la técnica, tales como TFA/agua/triisopropilsilano/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 de contienen glucósido alquílico han mostrado supervivencia del enlace de glucósido alquílico usando protocolos con relaciones de TFA/agua en el intervalo de 9/1 a 19/1. Un cóctel típico es 94 % de TFA:2 % de EDT; 2 % de H₂O; 2 % de TIS. Típicamente, el producto completamente desprotegido se precipita y se lava con Et₂O frío (de -70 °C a 4 °C), se disuelve en agua desionizada y se liofiliza.

La solución de péptido puede desalarse (por ejemplo, con resina de intercambio aniónico BioRad AG-3®) y el péptido puede purificarse mediante una secuencia de etapas cromatográficas que emplean todos los siguientes tipos: intercambio iónico en una resina débilmente básica en la forma de acetato; cromatografía de adsorción hidrófoba sobre co-poli(estireno-divinilbenceno) no derivatizado tal como Amberlite® XAD; cromatografía de adsorción en gel de sílice; cromatografía de intercambio iónico sobre carboximetilcelulosa; cromatografía de reparto sobre Sephadex® G-25, por ejemplo; distribución a contracorriente; cromatografía de fluidos supercríticos; y HPLC, especialmente HPLC de fase inversa en lecho de columna de fase unida a octil- u octadecilsililsílice (ODS).

En este documento se proporcionan procesos para preparar péptidos modificados covalentemente descritos en este documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprenden condensar secuencialmente aminoácidos protegidos en un soporte de resina adecuado, retirar los grupos protectores y el soporte de resina, y

purificar el producto, para producir los péptidos modificados covalentemente. Los procesos pueden emplear cualquier protocolo para la síntesis de péptidos conocido en la técnica, tal como síntesis en fase sólida asistida por microondas. En algunas realizaciones, los péptidos se fijan a un glucósido alquílico.

5 **Ejemplo 3. Método de oxidación para preparar ácidos urónicos**

10 A una solución de 1-dodecil β -D-glucopiranosido (2,0 g, 5,74 mmol, Carbosynth) en 20 ml de acetonitrilo y 20 ml de agua desionizada (DI) se le añadió (diacetoxiiodo)benceno (4,4 g, 13,7 mmol, Fluka) y TEMPO (0,180 g, 1,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se siguió por espectrometría de masas (por ejemplo, LCQ ESI) y tras completarse, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se liofilizó a sequedad para dar 1,52 g (73 % de rendimiento en bruto) 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 purificación adicional. Para grupos alquilo más largos, se usó 1,4-dioxano en lugar de acetonitrilo y la temperatura se elevó tan alta como 30 °C. De una manera similar se preparan los ácidos urónicos de sacárido alquílico deseados usados para preparar los productos y reactivos descritos en este documento.

20 De una manera similar, pero usando, por ejemplo, el correspondiente glucósido de 1-octilo, 1-decilo, 1-undecilo, 1-tetradecilo, 1-hexadecilo y 1-octadecilo (Anatrace, Maumee, Ohio), se prepararon los ácidos urónicos de 1-alquil sacárido deseados que se usaron para preparar los productos y reactivos descritos en este documento. De una manera similar, pero usando, por ejemplo, el correspondiente β -D-melibióside o β -D-maltósido de 1-octilo, 1-decilo, 1-undecilo, 1-tetradecilo, 1-hexadecilo y 1-octadecilo (Anatrace), se prepararon los ácidos urónicos de 1-alquil disacárido deseados que se usaron para preparar los productos y reactivos descritos en este documento.

25 **Ejemplo 4. Preparación de producto peptídico con amida C terminal (EU-A387)**

Una muestra de Fmoc-His-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Bip-Ser-Lys-Tyr-Leu-Glu-Ser-Lys(Alloc)-resina de amida de Rink (SEQ ID NO: 782) se preparó por adición secuencial de aminoácidos N α -Fmoc-protegidos como se describe en el ejemplo 1 y se desprotegeron en la posición Lys-N-épsilon por incubación con Pd(PPh₃)₄ (0,5 equiv.) y DMBA (20 equiv.) en DMF/CH₂Cl₂ (1:1) durante una noche en la oscuridad a temperatura ambiente. Después de lavar mediante DMF/CH₂Cl₂, la cadena lateral de Lys se aciló con ácido 1'-dodecil β -D-glucurónico en DMF/CH₂Cl₂ usando DIC/HOBt. La finalización del acoplamiento se comprobó mediante ninhidrina, y el producto se lavó ampliamente con CH₂Cl₂.

35 La resina con producto se sometió a desprotección final y escisión de la resina por tratamiento con un cóctel 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 para producir el producto peptídico del título en bruto después de secarlo al vacío.

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

45 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, 1-eicosilo y superiores correspondientes se preparan usando los ácidos urónicos correspondientes de monosacárido y disacárido, preparados como se describe anteriormente. Como alternativa, el 1-alquil glucuronilo, o otros análogos urónicos acilados, pueden prepararse por purificación inicial del péptido desprotegido o parcialmente desprotegido seguido de acilación mediante el ácido urónico deseado.

55 **Ejemplo 5. Preparación de productos peptídicos con ácido C terminal**

Una muestra 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)-HMPA (SEQ ID NO: 783)-resina (a partir de Fmoc-Thr(tBu)-HMPA-resina, sustitución de 0,45 mmol/g) se preparó por adición secuencial de aminoácidos N α -Fmoc-protegidos como se describe en el ejemplo 1. Las cadenas laterales protegidas con alilo de residuos de Glu y Lys se desprotegeron por incubación con Pd(PPh₃)₄ (0,5 equiv.) y DMBA (20 equiv.) en DMF/CH₂Cl₂ (1:1) durante una noche en la oscuridad a temperatura ambiente. La resina se lavó con DIEA al 0,5 % en DMF (dos veces), dietilditiocarbamato de sodio al 0,5 % en DMF (dos veces) y DMF/CH₂Cl₂ hasta que se obtuvo una resina amarilla clara. Se formó una lactama en la cadena lateral por acoplamiento de los residuos de Glu y Lys con DIC/HOBT (5 equiv.) en DMF. La reacción se comprobó para su finalización con ninhidrina y se reacopló si fue necesario. Después de lavar con DMF/CH₂Cl₂, la cadena lateral de Lys se desprotegió por incubación con hidrato de hidrazina al 5 % en DMF (10 equiv.) dos veces, en cada caso durante 15 min. Después de

lavar con 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 usando DIC/HOBt. La finalización del acoplamiento se comprobó mediante ninhidrina, y el producto se lavó ampliamente con CH₂Cl₂. Cualquier acoplamiento que no estuviera completo según la ninhidrina se volvió a procesar. En general, se obtuvieron 10-12 g de resina con producto peptídico de una síntesis de 2 mmol.

La resina con producto se sometió a desprotección final y escisión de la resina por tratamiento con un cóctel 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 para producir el producto peptídico del título en bruto después de secarlo al vacío. En general, se obtuvieron 5-8 g de producto peptídico en bruto.

La purificación se realizó 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 x 25 cm a un caudal de 15 ml/min (15 % de modificador orgánico, tampón de TFA al 0,1 %) y se eluyó con un gradiente de un 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 para producir EU-A1077 con una pureza de un 98,7 % por HPLC analítica (10,3 min, 45-75 % de CH₃CN en TFA al 0,1 %)/espectrometría de masas (1317,67, carga +3; 1976,13, carga +2; peso molecular 3950,44). De una manera similar, se prepararon otros productos peptídicos de la divulgación, cuya caracterización se muestra 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-glucourónicos correspondientes (preparados como se describe anteriormente), se prepararon productos peptídicos de la divulgación. De una manera similar, pero usando los ácidos 1-octil, 1-decil, 1-undecil, 1-tetradecil, 1-hexadecil y 1-octadecil β-D-melibiorónicos o β-D-malturónicos correspondientes (preparados como se describe anteriormente), se prepararon productos peptídicos de la divulgación. Como alternativa, el 1-alkil reactivo glucuronilo, o otros análogos urónicos acilados, pueden prepararse por purificación inicial del péptido desprotegido o parcialmente desprotegido seguido de acilación mediante el reactivo de ácido urónico deseado. Como alternativa, la amoniólisis del intermedio unido a resina de HMPA produce la correspondiente amida C terminal.

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

Número de compuesto	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]

Número de compuesto	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
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]
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 TFA al 0,1 %:

[a] de un 35 a un 65 % de CH₃CN durante 30 min

[b] de un 30 a un 60 % de CH₃CN durante 20 min

[c] de un 35 a un 65 % de CH₃CN durante 20 min

[d] de un 25 a un 55 % de CH₃CN durante 20 min

[e] de un 40 a un 70 % de CH₃CN durante 20 min

[f] de un 45 a un 75 % de CH₃CN durante 20 min

La HPLC se realizó en una columna analítica Phenomenex Luna C18 de 5 micrómetros de 250 x 4,6 mm.

La siguiente tabla enumera otros compuestos sintetizados y analizados como se describe anteriormente:

Número de compuesto	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
EU-A570	2656,16	2656,00	10,4 [b]

Número de compuesto	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
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]
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]

ES 3 002 666 T3

Número de compuesto	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
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]
EU-A1044	3966,46	3965,46	12,6 [f]
EU-A1167	3731,15	3731,42	8,9 [f]
EU-A1168	3745,15	3745,20	10,8 [i]
EU-A1173	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 [i]
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 [i]
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 [i]
EU-A1599	3888,31	3888,00	12,5 [i]
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]

Número de compuesto	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
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 [i]
EU-A1627	4207,64	4208,28	12,8 [i]
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]
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]

Número de compuesto	Peso molecular esperado	Peso molecular hallado	HPLC (min; elución)
EU-A1848	3755,08	3756,96	10,2 [g]
gradientes de HPLC en TFA al 0,1 %: [a] de un 35 a un 65 % de CH ₃ CN durante 30 min [b] de un 30 a un 60 % de CH ₃ CN durante 20 min [c] de un 35 a un 65 % de CH ₃ CN durante 20 min [d] de un 25 a un 55 % de CH ₃ CN durante 20 min [e] de un 40 a un 70 % de CH ₃ CN durante 20 min [f] de un 45 a un 75 % de CH ₃ CN durante 20 min [g] de un 50 a un 80 % de CH ₃ CN durante 20 min [h] de un 10 a un 40 % de CH ₃ CN durante 20 min [i] de un 30 a un 90 % de CH ₃ CN durante 20 min [j] de un 10 a un 90 % de CH ₃ CN durante 20 min [k] de un 30 a un 95 % de CH ₃ CN durante 20 min [l] de un 30 a un 60 % de CH ₃ CN durante 30 min [m] de un 20 a un 100 % de CH ₃ CN durante 20 min [n] de un 20 a un 80 % de CH ₃ CN durante 20 min [o] de un 30 a un 50 % de CH ₃ CN durante 20 min La HPLC se realizó en una columna analítica Phenomenex Luna C18 de 5 micrómetros de 250 x 4,6 mm.			

Ejemplo 6. Estabilidad *in vitro* de productos peptídicos en plasma humano

Se preparó un mg/ml de solución madre en DMSO/CH₃CN (1/1). Se prepararon soluciones de trabajo convencionales en CH₃CN al 50 % con la solución madre. Las concentraciones de las soluciones de trabajo fueron 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10 000 y 20 000 ng/ml. Se añadieron diez µl de las soluciones de trabajo en 90 µl de plasma de blanco, y la mezcla se agitó en vórtice. Se añadieron 300 µl de solución de patrón interno (verapamilo, 20 ng/ml en 100 % de CH₃CN), y la mezcla se agitó en vórtice y se centrifugó. El sobrenadante se transfirió a una placa de inyección de HPLC para cargar en la columna de HPLC. Las muestras de patrón 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 el estudio de estabilidad en plasma, se prepararon muestras de EU-A993, EU-A1023 y GLP-1(7-36) humana (Bachem) en plasma humano (aproximadamente 6-20 ng/ml o concentraciones similares por encima del límite de cuantificación) se muestrearon a los puntos temporales t = 0, 0,5, 1, 2, 4 y 8 h durante incubación a 30 °C. Las muestras se trataron con solución de patrón interno (100 % de CH₃CN) como se describe anteriormente para precipitar los péptidos, y los sobrenadantes se cargaron en una placa de inyección para cargar en la columna de HPLC para la cuantificación por espectrometría de masas.

Los instrumentos usados fueron: espectrómetro de masas API-4000, ESI positivo, exploración MRM; y tomamuestras automático Shimadzu HPLC/CTC con columna ACE C8 (2,1 x 50 mm, 5 µm), fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % y NH₄OAc 5 mM en agua, fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en CH₃CN, se inyectaron 10 µl de muestra.

Un diagrama de la señal del compuesto (cantidad) frente al tiempo muestra escisión esencialmente completa de GLP-1(7-36) en 4 horas, pero sin cambio detectable en la cantidad de productos peptídicos intactos en plasma humano durante un periodo de al menos 8 horas (figura 8). Ambos productos peptídicos presentaron protección contra la proteólisis y una semivida en plasma larga en el ensayo *in vitro*.

Ejemplo 7. Ensayo celular de actividad de productos peptídicos en receptores de GLP-1 y glucagón

Los compuestos se pesaron de forma precisa en una cantidad de aproximadamente 1 mg y se ensayaron en ensayos celulares convencionales (Cerep SA). La lectura fue la cantidad de AMPc generado en las células tratadas con los compuestos de ensayo, en modo agonista o antagonista. El ensayo usado fue la estimulación de niveles de AMPc en los ensayos celulares de glucagón (humano, clonado en células CHO) y GLP-1 (línea celular murina). Los ensayos se describen en Chicchi *et al.*, J. Biol. Chem., 272:7765-7769 (1997) y Runge *et al.*, Br. J. Pharmacol., 138:787-794 (2003).

Para EU-A391, la respuesta celular de GCGR no cambió, y la respuesta celular de GLP1R se elevó marcadamente con una CE₅₀ de 420 nM.

Número de compuesto	1-alquilo	CE ₅₀ de GLP-1R (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón (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
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	>10 000	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 CE ₅₀ no calculable			
§ significa superagonista			

Se realizó una serie adicional de ensayos celulares con ensayos celulares convencionales (DiscoverX, ensayos LeadHunter) usando la lectura de estimulación de AMPc o activación de arrestina. Los compuestos se pesaron de

forma precisa en una cantidad de aproximadamente 1 mg y se trasladaron a DiscoveRx para su dilución y el ensayo. Los ensayos celulares usaron receptor de glucagón humano clonado en células CHO y receptor de GLP-1 humano clonado en células CHO.

Número de compuesto	CE ₅₀ de GLP-1R de cAMP (nM)	CE ₅₀ de GLP-1R de arrestina (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón de AMPc (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
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	

Número compuesto	de	CE ₅₀ de GLP-1R de cAMP (nM)	CE ₅₀ de GLP-1R de arrestina (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón de AMPc (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón de arrestina (nM)
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	
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	

Número de compuesto	CE ₅₀ de GLP-1R de cAMP (nM)	CE ₅₀ de GLP-1R de arrestina (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón de AMPc (nM)	CE ₅₀ de R de glucagón de arrestina (nM)
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	
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 8. Actividad reductora de glucosa de productos peptídicos en ratones db/db

- 5 Los 60 ratones hembra db/db B6BKS (D) Leprdb/J (cepa 000697) para este estudio eran de aproximadamente 8-9 semanas de edad a la llegada (Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine). Los ratones se asignaron aleatoriamente por el peso, y a dos grupos de tratamiento de 8 ratones hembra se les administró el compuesto de ensayo EU-A994, EU-A995 o EU-A1026 a un nivel de dosis de 100 o 300 nmol/kg. Un grupo de 8 ratones hembra sirvió de control de vehículo y recibió el vehículo, BSA al 0,2 % en solución salina, pH 7,4. Un grupo adicional de 8 ratones hembra recibió el compuesto de control positivo, liraglutida, a un nivel de dosis de 50 nmol/kg. Los compuestos de ensayo, el vehículo
- 10 y el compuesto de control positivo se inyectaron por vía subcutánea a un volumen de dosis de 6 ml/kg en el día 1 a aproximadamente 0, 7 y 24 horas.

Se realizaron observaciones clínicas a la llegada, antes de la asignación aleatoria y diariamente del día 1 a 5. Se midieron los pesos corporales y se registraron a la llegada, antes de la asignación aleatoria y diariamente del día 1 a

5. Se midió el consumo de alimento y se registró diariamente del día 1 a 5. Se recogieron muestras de sangre para análisis de glucosa antes del estudio (día -3) y a las 0, 1, 2, 4, 8, 10, 24, 48, 72 y 96 horas después de la primera dosis en el día 1. Al terminar el estudio, se sacrificó a todos los animales, y los cuerpos se descartaron sin evaluación adicional.

Se apreciaron cambios significativos del peso corporal frente al vehículo para liraglutida y dosis alta de EU-A994 y dosis alta de EU-A1026 en los días 2 y 3 y para dosis baja de EU-A1026 en los días 3 y 4. Con respecto al consumo de alimento, los animales tratados con liraglutida eran significativamente diferentes del vehículo en los días 1 y 2, y los de dosis alta de EU-A994 en el día 1, dosis baja de EU-A995 en los días 1 y 2, dosis alta de EU-A994 en el día 1, y dosis baja y alta de EU-A1026 en el día 2 eran significativamente diferentes de liraglutida. Los niveles de glucosa para liraglutida a 10 h y para dosis alta de EU-A994 a 10 y 24 h fueron significativamente diferentes del vehículo. De una manera similar, se ensayaron otros productos peptídicos para su efectos sobre la glucemia, el peso corporal y el consumo de alimento.

Compuesto	Dosis (nmol/kg)	Ratones db/db - glucemia media (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
EU-A1026	300	531	399	438	505
liraglutida	50	528	286	404	477
EU-A993	250	503	305	324	426
Compuesto	Dosis	Ratones db/db - glucemia media (mg/dl)			
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-A1167	250	379	171	117	113
EU-A1168	250	380	133	169	164

La figura 9 muestra que EU-A992 (250 nmol/kg), EU-A1167 (250 nmol/kg) y EU-A1168 (250 nmol/kg) inyectados por vía subcutánea en t = 0 y 7 h redujeron el elevado nivel de glucemia de los ratones hasta el intervalo normal durante aproximadamente 72 h en el modelo de ratón diabético db/db.

Ejemplo 9. Actividad de productos peptídicos en ratones DIO

Se recibieron cincuenta ratones macho C57BL/6J con obesidad inducida por la diete (DIO) (JAX Labs) a las 6 semanas de edad. Se perforó la oreja de los ratones para su identificación y se alojaron individualmente en jaulas de policarbonato ventiladas positivamente con aire filtrado en HEPA a una densidad de 5 ratones por jaula. La sala de animales estaba completamente iluminada con luz fluorescente artificial, con un ciclo controlado de 12 h de luz/oscuridad. Los intervalos normales de temperatura y humedad relativa en las sales de animales fueron $22 \pm 4^\circ\text{C}$ y $50 \pm 15\%$, respectivamente. Se proporcionó *ad libitum* agua corriente filtrada, acidificada hasta un pH de 2,8-3,1, y una dieta rica en grasas (Research Diets D12492, 60 % de kcal).

Después de una aclimatación de 2 semanas, los 50 ratones se asignaron aleatoriamente en grupos (n = 10): grupo 1: tratado con vehículo; grupo 2: dosis baja de EU-A994; grupo 3: dosis alta de EU-A594; grupo 4: dosis baja de EU-A1024; y grupo 5: dosis alta de EU-A1024. A los ratones se les dosificó por vía subcutánea en los días 1 (a 0 y 7 h), 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 y 24. Se registró diariamente el peso corporal y las observaciones en la jaula. Se registró semanalmente el consumo de comida y agua. Los ratones se sometieron a mediciones de RMN para la determinación de la composición grasa y magra de todo el cuerpo en los días 1 (antes de la dosis) y 26. En el día 26, los ratones ayunaron durante la noche para una prueba de tolerancia a glucosa oral. El siguiente día, se recogió la primera muestra de sangre mediante corte en la cola (t = 0). A los ratones se les administró entonces una inyección intravenosa rápida de 1,0 g/kg de glucosa. Se obtuvieron muestras de sangre mediante corte en la cola a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 min después de la dosis de glucosa, y se determinó inmediatamente la glucosa plasmática usando un glucosímetro.

Los ratones se sacrificaron en el día 28. Se procesó la sangre terminal para suero/plasma, y se enviaron alícuotas para análisis de la glucosa, la insulina y el perfil de lípidos. La composición del cuerpo se determinó por RMN. EU-A1024 redujo la fluctuación de glucosa en la prueba de tolerancia a glucosa oral (OGTT), redujo la secreción de insulina basal, pero aumentó la secreción de insulina dependiente de glucosa, redujo el aumento de peso (figura 10) y redujo la masa grasa con poco efecto sobre la masa magra (figura 11).

Ejemplo 10. Eficacia de SP-1373 en un modelo de ratón de NASH

En un modelo de ratón de DIO-NASH demostrado por biopsia, SP-1373, un conjugado de péptido-tensioactivo y un agonista doble del receptor de GLP-1/glucagón, demostró medidas de desenlace superiores en histopatología hepática y parámetros metabólicos en comparación con semaglutida (un agonista de GLP-1) y elafibranor (un agonista de PPAR- α/δ). Se indujo esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en ratones C57BL/6JRj macho (de aproximadamente 20 g, 5 semanas de edad a la llegada, 37 semanas de edad al inicio del estudio) alimentándolos con una dieta de AMLN que comprende un 40 % de grasa (18 % de grasas trans), un 2 % de colesterol y un 40 % de carbohidratos (20 % de fructosa) durante 32 semanas antes del inicio del estudio y durante el periodo de estudio.

Todos los ratones que entraron en el estudio se estratificaron en función de la biopsia previa hepática de la semana -3. Solo los ratones con una puntuación de fibrosis ≥ 1 y una puntuación de esteatosis ≥ 2 se incluyeron en el estudio. Los ratones estratificados se asignaron aleatoriamente en grupos de tratamiento en función de la cuantificación de colágeno de tipo 1 alfa 1 (col1 α 1) hepático de la semana -3. Los grupos del estudio de NASH fueron: 1) vehículo (0,05 % de Tween 80, Na₂HPO₄ 50 mM, pH 8) administrado por vía subcutánea (SC) una vez al día (QD) durante 12 semanas (n = 12); 2) dosis baja (5 nmol/kg) de SP-1373 administrado SC QD durante 12 semanas (n = 11); 3) dosis alta (10 nmol/kg) de SP-1373 administrado SC QD durante 12 semanas (n = 11); 4) 78 μ mol/kg de elafibranor administrado por vía oral (PO) QD durante 12 semanas (n = 12); y 5) 10 nmol/kg de semaglutida administrada SC QD durante 12 semanas (n = 12).

Se midió el peso corporal diariamente durante todo el periodo de estudio. Se midió la ingesta de alimento diariamente durante los primeros 14 días, y después semanalmente hasta el final del estudio. Se realizó exploración EchoMRI de todo el cuerpo en la semana 11. Al final del estudio, se midieron los niveles plasmáticos de alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), γ -glutamyltransferasa (GGT), triglicéridos (TG) y colesterol total (TC), niveles hepáticos de TG, TC, col1 α 1 y galectina-3, los niveles de expresión de una amplia diversidad de ARNm en el hígado y el peso del hígado, y se realizó biopsia hepática/necropsia para evaluar la esteatosis, la inflamación, la degeneración vacuolar y la fibrosis del hígado.

Para ensayos de sangre y plasma, se recogieron muestras de sangre en tubos heparinizados y se separó el plasma y se almacenó a -80 °C hasta el análisis. Se midieron los niveles de ALT, AST, GGT, TG y TC usando kits comerciales (Roche Diagnostics, Alemania) y el tomamuestras automático Cobas™ C-501 de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Para ensayos de tejido hepático, se midió el contenido de triglicéridos y colesterol en el hígado usando los reactivos de triglicéridos y colesterol (cat. n.º 22-045-795 y cat. n.º 22-045-780, respectivamente, Roche Diagnostics, Alemania) y el tomamuestras automático Cobas™ C-501. El tejido hepático homogeneizado se calentó hasta 80-100 °C dos veces y se centrifugó en una microcentrífuga, y se midió el contenido de triglicéridos y colesterol en el sobrenadante resultante.

La composición corporal de los ratones se evaluó por un analizador de composición corporal EchoMRI 3-1 (EchoMRI, EE. UU.). Ratones no anestesiados se colocaron en un tubo de plástico dentro del aparato de MRI durante aproximadamente 80 segundos. La composición corporal se expresó como masa de tejido graso, masa de tejido sin grasa (masa de tejido magro) y agua.

Para biopsia hepática, los ratones se anestesiaron por inhalación de isoflurano (2-3 %). Se hizo una pequeña incisión abdominal en la línea media, y se expuso el lóbulo lateral izquierdo del hígado. Se escindió un borde en forma de cono de tejido hepático (aproximadamente 50 mg) de la parte distal del lóbulo y se fijó en formol tamponado neutro al 10 % (formaldehído al 4 %) para histología. La superficie cortada del hígado se electrocoaguló instantáneamente usando coagulación bipolar (unidad electroquirúrgica ERBE VIO 100). Después de la biopsia previa, el hígado se devolvió a la cavidad abdominal, se suturó la pared abdominal y se cerró la piel con grapas. Para la recuperación posoperatoria, a los ratones se les administró carprofeno (5 mg/kg) por vía subcutánea en el día de la operación y en los días 1 y 2 después de la operación.

Para tinción histológica, en resumen, portaobjetos con secciones incluidas en parafina se desparafinizaron en xileno y después se rehidrataron en una serie de etanol graduado. Para tinción con hematoxilina y eosina (H&E), los portaobjetos se incubaron en hematoxilina de Mayer (Dako), se lavaron en agua corriente, se tiñeron en solución de eosina Y (Sigma-Aldrich), se hidrataron, se montaron con Pertex y después se dejaron secar antes de la exploración. Para tinción con rojo sirio y ácido pícrico (PSR), los portaobjetos se incubaron con hematoxilina de hierro de Weigert (Sigma-Aldrich), se lavaron en agua corriente, se tiñeron en rojo sirio y ácido pícrico (Sigma-Aldrich) y después se lavaron dos veces en agua acidificada. El exceso de agua se retiró agitando los portaobjetos, y los portaobjetos se

deshidrataron en tres cambios de etanol al 99 %, se aclararon en xileno, se montaron con Pertex y después se dejaron secar antes de la exploración.

Para tinción inmunohistoquímica (IHC) de colágeno de tipo 1 alfa 1 (col1 α 1) y galectina-3 (GAL3), después de recuperar el antígeno y bloquear la actividad peroxidasa endógena, los portaobjetos se incubaron con el anticuerpo primario (cat. n.º 1310-01 de Southern Biotech para col1 α 1, o cat. n.º 125402 de Biolegend para galectina-3). El anticuerpo primario anti-col1 α 1 se detectó usando un conjugado de anticuerpo con conector a peroxidasa de rábano picante (HRP) polimérico, y el anticuerpo primario anti-GAL3 se detectó usando un anticuerpo secundario con conector seguido de amplificación usando un conjugado de anticuerpo con conector a HRP polimérico. Después, el anticuerpo primario se visualizó con 3,3'-diaminobencidina (DAB) como cromógeno. Finalmente, las secciones se tiñeron con contraste en hematoxilina y se cubrieron con cubreobjetos.

Para evaluar la esteatosis, la inflamación, la degeneración vacuolar y la fibrosis del hígado, las muestras de hígado se fijaron en formol y se incluyeron en parafina, y las secciones se tiñeron con hematoxilina y eosina o rojo sirio y ácido pícrico. Las muestras se puntuaron para la esteatosis, la inflamación, la degeneración vacuolar y la fibrosis como se resumen en la tabla 9.

SP-1373 (dosis alta) redujo significativamente el peso corporal de los ratones obesos hasta el intervalo normal bajo, mientras que la semaglutida y el elafibránor provocaron menos disminución del peso corporal (figuras 12A y 12B [la dosis alta de SP-1373 se administró involuntariamente al grupo de vehículo en el día 62]). SP-1373 provocó una marcada disminución en la masa tejido graso en todo el cuerpo (figuras 13A y 13B), con efecto mínimo sobre la masa de tejido magro en todo el cuerpo. Los niveles plasmáticos de colesterol total (TC, figura 14B), alanina transaminasa (ALT, figura 15A) y aspartato transaminasa (AST, figura 15B) también se redujeron marcadamente en animales tratados con SP-1373. Los niveles plasmáticos de ALT y AST y la relación de AST/ALT son biomarcadores clínicos de la salud hepática. Los efectos beneficiosos de SP-1373 demuestran las ventajas del agonismo doble del receptor de GLP-1/receptor de glucagón. El agonismo del receptor de GLP-1 estimula la producción de insulina y la secreción de insulina dependiente de glucemia, reduce los niveles de glucemia, suprime el apetito y provoca pérdida de peso. El agonismo del receptor de glucagón tiene efectos antihiperlipidémicos y saciantes, estimula la quema de grasas y el gasto de energía, y reduce el peso corporal.

SP-1373 provocó una disminución grande en el peso del hígado, más que la semaglutida, mientras que elafibránor realmente aumentó el peso del hígado (figura 16). La histología del hígado usando tinción con hematoxilina y eosina reveló una ausencia casi completa de esteatosis hepática en los animales tratados con dosis alta de SP-1373 (figura 17C [la estructura elíptica blanca grande es una vena]), en contraste con los animales tratados con semaglutida (figura 17E), que mostraron una disminución moderada en la hepatoesteatosis. Las figuras 18A y 18B muestran la esteatosis hepática después de biopsia en términos de % de área afectada y contenido de lípidos total en el hígado en los diferentes grupos de animales, que se determina por evaluación histológica cuantitativa, que confirma una ausencia casi completa de esteatosis hepática en los animales tratados con dosis alta de SP-1373. SP-1373 redujo enormemente los niveles de triglicéridos (TG) hepáticos y de colesterol total (TC), más que la semaglutida, mientras que el elafibránor tuvo poco o ningún efecto sobre los niveles de TG hepáticos y de TC (figuras 19A y 19B). SP-1373 también redujo enormemente la tinción total de colágeno de tipo 1 alfa 1 en el hígado con un anticuerpo anti-col1 α 1 (una medida de fibrosis hepática), más que la semaglutida, mientras que el elafibránor tuvo un efecto moderado (figura 20). Asimismo, SP-1373 redujo enormemente la tinción total de galectina-3 hepática con un anticuerpo anti-GAL3 (un biomarcador para inflamación y fibrosis hepática), más que la semaglutida, mientras que el elafibránor esencialmente no tuvo efecto (figura 21).

La dosis alta de SP-1373 redujo enormemente o eliminó la esteatosis hepática en todos los animales tratados (figura 22C). En las figuras 22A-22E, para cada animal se indica el cambio desde la biopsia antes del estudio a la de después del estudio mediante una línea, y la esteatosis hepática se puntúa 0-3 en términos de área superficial con esteatosis. La mayoría de los animales tratados presentaron menos inflamación hepática (figuras 23A-23E). En las figuras 23A-23E, para cada animal se indica el cambio desde la biopsia antes del estudio a la de después del estudio mediante una línea, y la inflamación hepática se puntúa 0-3 para la gravedad. Casi todos los animales que presentaban inicialmente hepatocitos vacuolados no mostraron degradación vacuolar después del tratamiento con SP-1373, elafibránor o semaglutida (figuras 24A-24E). En las figuras 24A-24E, para cada animal se indica el cambio desde la biopsia antes del estudio a la de después del estudio mediante una línea, y los hepatocitos vacuolados se puntúa 0-2 para la gravedad. Las puntuaciones de esteatosis hepática, inflamación y degradación vacuolar se explican en la tabla 9.

La puntuación de NAS (puntuación de actividad de esteatosis hepática no alcohólica [NAFLD]), una medida clínica de actividad de NASH, mejoró en la mayoría de animales tratados y se redujo hasta el grado máximo por dosis alta de SP-1373 (figuras 25A-25E). En las figuras 25A-25E, para cada animal se indica el cambio desde la biopsia antes del estudio a la de después del estudio mediante una línea. La puntuación de NAS es la suma de las puntuaciones para esteatosis hepática (0-3), inflamación (0-3) y degradación vacuolar (0-2), con una puntuación máxima de 8. Un ser humano con una puntuación de NAS de 5 o mayor se diagnostica con NASH, mientras un ser humano con una puntuación de NAS de 3 o menor se diagnostica sin NASH. Si se traduce al modelo de ratón de NASH, la dosis alta de SP-1373 revirtió la NASH en todos los animales tratados (figura 25C).

SP-1373 y elafibranor redujeron la fibrosis hepática en la mayoría de animales (figuras 26B-26D). La fibrosis hepática se evaluó usando rojo sirio y ácido pícrico, que tiñe colágeno de tipo 1 y 3. En las figuras 26A-26E, para cada animal se indica el cambio desde la biopsia antes del estudio a la de después del estudio mediante una línea, y la fibrosis hepática se puntúa 0-4 como se explica en la tabla 9.

Tabla 9. Puntuaciones de esteatosis hepática, inflamación, degeneración vacuolar y fibrosis

Rasgo	Puntuación	Grado
Esteatosis hepática	0	<5 % de área superficial afectada
	1	5-33 %
	2	>33-66 %
	3	>66 %
Inflamación lobular¹	0	Sin focos
	1	<2 focos/200x de aumento
	2	2-4 focos/200x
	3	>4 focos/200x
Degeneración vacuolar²	0	Ninguno
	1	Pocos hepatocitos vacuolados
	2	Muchas células vacuoladas/degeneración vacuolar prominente
Fibrosis hepática	0	Ninguno
	1	Perisinusoidal o periportal
	2	Perisinusoidal y portal/periportal
	3	Fibrosis en puentes
	4	Cirrosis

¹La inflamación lobular se evaluó contando el número de focos inflamatorios por campo usando aumento 200x (mínimo de 5 campos por animal). Un foco se define como un grupo, no una fila, de >3 células inflamatorias. Los cuerpos acidófilos no se incluyeron en la evaluación.

²La degeneración vacuolar fue hepatocitos degenerados con un citoplasma despejado, agrandamiento, hinchamiento, redondeamiento y citoplasma reticulado.

SP-1373 redujo la expresión de ARNm relacionados con NASH en el hígado, incluyendo ARNm que codifican proteínas implicadas en fibrosis (por ejemplo, colágeno de tipo 1 alfa 1 (col1α1), factor de crecimiento transformante-β1 (TGFβ1) y galectina-3 (GAL3, también conocido como MAC2)), inflamación (por ejemplo, interleucina-1α (IL-1α), IL-1β, factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), GAL3, CD14, receptor 4 de tipo toll (TLR4), cinasa 11 de proteína actividad por mitógenos (MAP) p38 y NF-κB), reclutamiento de monocitos (por ejemplo, ligando 5 de quimiocina (motivo C-C) (CCL5, también conocido como RANTES), proteína 1 quimioatrayente de monocitos (MCP1, también conocida como CCL2), receptor 1 de quimiocinas (motivo C-C) (CCR1) y CCR2), y diferenciación de monocitos en, por ejemplo, macrófagos (por ejemplo, GAL3, receptor de tipo 1 de hormonas similares a mucina que contienen módulo similar a EGF (EMR1, también conocido como F4/80), CD14, CD68 y CD86) (figuras 27A-27F y figuras 28A-28F). Más específicamente con respecto a la fibrosis, SP-1373 redujo la expresión hepática de ARNm que codifican proteínas implicadas en formación de fibras fibróticas (figuras 29A-29I) y activación de células estrelladas hepáticas (el tipo celular principal implicado en fibrosis hepática) y proliferación de miofibroblastos (figuras 30A-30F). Además, SP-1373 redujo la expresión hepática de ARNm que codifican proteínas implicadas en la piroptosis, una forma altamente inflamatoria de muerte celular programada (figuras 31A-31F). Para las figuras mencionadas en este párrafo, el nivel de expresión de un ARNm particular es el promedio más el ETM, y *P < 0,05, **P < 0,01 y ***P < 0,001 en comparación con el vehículo después de corrección para ensayo múltiple en todo el gen. SP-1373 también redujo la expresión hepática de ARNm que codifican proteínas implicadas en la síntesis de lípidos (por ejemplo, ácido graso sintasa [FAS], esteroil-CoA desaturasa-1 [SCD1] y 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa 1 [HMGCS1]) y la captación de lípidos (por ejemplo, CD36). Además, SP-1373 aumentó la expresión hepática del ARNm del receptor X de farnesoides (FXR). Además, SP-1373 moduló la expresión de genes que codifican proteínas implicadas en, por ejemplo, la señalización de la insulina y la homeostasis de la glucosa.

En resumen, SP-1373 revirtió la esteatosis hepática, redujo la inflamación y fibrosis hepática, y mejoró marcadamente la puntuación de NAS, mientras también abordaba las deficiencias metabólicas y glucorreguladoras, en un modelo de ratón de NASH de transferencia bien reconocido. SP-1373 es un agonista potente, equilibrado y completo de los receptores de GLP-1 y glucagón y tiene efectos antidiabéticos y antiobesidad. En comparación con el agonista de GLP-1 semaglutida, SP-1373 tiene un efectos antihiper glucémico más fuerte, reduce el peso corporal, la masa de tejido graso y la ingesta de alimentos a un grado mayor, y tiene una duración de acción más larga. En el modelo de ratón DIO-NASH, en comparación con el tratamiento con semaglutida o elafibranor (un agonista doble de PPAR- α/δ), el tratamiento con SP-1373 provocó una mayor reducción en el peso corporal, los niveles plasmáticos de colesterol total (TC) y alanina transaminasa (ALT), la puntuación de NAS, la hepatoesteatosis, los niveles de triglicéridos (TG) hepáticos y de TC, el peso del hígado, el contenido hepático de colágeno de tipo I alfa 1 (una medida de fibrosis hepática) y el contenido hepático de galectina-3 (una medida de inflamación y fibrosis hepática). Por lo tanto, SP-1373 es útil para tratar, por ejemplo, la resistencia a la insulina, la diabetes (incluyendo los tipos 1 y 2), la hiperlipidemia, la obesidad, el síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares, y afecciones asociadas con ello, tal como NAFLD (incluyendo NASH).

REIVINDICACIONES

1. Un producto peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno hepático, 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-heptadeciloxy) beta-D-glucuronil])₁₇-Ala₁₈-Ala₁₉-Lys^{*}₂₀-Glu₂₁-Phe₂₂-Ile₂₃-Gln₂₄-Trp₂₅-Leu₂₆-Leu₂₇-Gln₂₈-Thr₂₉-NH₂ (SEQ. ID. NO. 1119), en donde Glu₁₆^{*} y Lys₂₀^{*} indican residuos que se ciclan a través de sus cadenas laterales para formar una lactama.
2. El producto peptídico para el uso de la reivindicación 1, en donde el trastorno hepático es esteatosis hepática, tal como esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD).
3. El producto peptídico para el uso de la reivindicación 1 o 2, en donde la NAFLD es esteatohepatitis no alcohólica (NASH).
4. El producto peptídico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tratamiento comprende administración parenteral (por ejemplo, subcutánea, intravenosa o intramuscular) del producto peptídico.
5. El producto peptídico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el tratamiento comprende administración del producto peptídico por inhalación oral o inhalación o insuflación nasal.
6. El producto peptídico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tratamiento comprende administración parenteral (por ejemplo, subcutánea [sc], intravenosa [iv] o intramuscular [im]) del producto peptídico en una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1, 5 o 10 mg, o aproximadamente 0,1-1 mg o 1-10 mg, durante un periodo de aproximadamente una semana.
7. El producto peptídico para el uso de la reivindicación 6, en donde el tratamiento comprende administración parenteral (por ejemplo, sc, iv o im) del producto peptídico en una dosis de aproximadamente 0,1-1 mg, o aproximadamente 0,1-0,5 mg o 0,5-1 mg, durante un periodo de aproximadamente una semana.
8. El producto peptídico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el tratamiento comprende administración parenteral (por ejemplo, sc, iv o im) del producto peptídico una vez a la semana.
9. El producto peptídico para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el tratamiento comprende además la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales.
10. El producto peptídico para el uso de la reivindicación 9, en donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes antiinflamatorios, agentes antifibróticos, antioxidantes, agentes antihipertensivos y combinaciones de los mismos.
11. El producto peptídico para el uso de la reivindicación 9 o 10, en donde el trastorno hepático es NAFLD (por ejemplo, NASH), y el uno o más agentes terapéuticos adicionales son o incluyen un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR) (por ejemplo, un agonista de PPAR-δ tal como elafibranor o/y un agonista de PPAR-γ tal como pioglitazona), un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, una estatina tal como rosuvastatina), un agonista del receptor X de farnesoides (FXR) (por ejemplo, ácido obeticolico) o un antioxidante (por ejemplo, vitamina E) o cualquier combinación de los mismos.
12. Un kit para su uso en el tratamiento de un trastorno hepático, que comprende: un producto peptídico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la reivindicación 1, o una composición farmacéutica que comprende el mismo; e instrucciones para administrar o usar el producto peptídico o la composición farmacéutica para tratar un trastorno hepático.
13. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el trastorno hepático es esteatosis hepática, tal como NAFLD (por ejemplo, NASH).
14. El kit para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en donde el producto peptídico o la composición farmacéutica se formula para administración parenteral, tal como subcutánea, intravenosa, intramuscular, o por inhalación oral o inhalación o insuflación nasal.
15. El kit para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, que comprende además un dispositivo para administrar el producto peptídico o la composición farmacéutica, tal como una pluma de inyección o un inhalador.

FIG. 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						
EU-A332	36	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A333	37	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A334	38	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D						
EU-A335	39	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D						
EU-A336	40	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D						
EU-A337	41	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A338	42	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A339	43	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A340	44	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A341	45	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A342	46	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A343	47	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A344	48	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A345	49	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A346	50	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D						
EU-A347	51	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D						
EU-A348	52	H	Alb	Q	G	T	2,6FF	T	S	D						
EU-A349	53	H	Alb	Q	G	T	2,6MeF	T	S	D						
EU-A350	54	H	Alb	Q	G	T	2,6MeF	T	S	D						
EU-A351	55	H	Alb	Q	G	T	2,6MeF	T	S	D						
EU-A352	56	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A353	57	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A354	58	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A355	59	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A356	60	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A357	61	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A358	62	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A359	63	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A360	64	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A361	65	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						

FIG. 1 (continuación)
Tabla 1 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1			5					10					15			20
EU-A332	H	Alb	G	G	T	MeF	T	S	D	Bp2Et4MeO	S	K	V	L			
EU-A333	H	Alb	G	G	T	MeF	T	S	D	Bp2Et4MeO	S	K	V	L	LysC121-#		
EU-A334	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D		S	K	V	L	E	S	
EU-A335	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D		S	K	V	L	E	S	
EU-A336	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D		S	K	V	L	E	S	
EU-A337	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D		S	K	V	L	E	S	
EU-A338	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A339	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A370	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A371	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S	K	V	L	E	S	
EU-A372	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S	K	V	L	E	S	
EU-A373	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	NaI(2)	S	K	V	L	E	S	
EU-A374	H	Alb	G	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2Et4MeO	S	K	V	L	E	S	
EU-A375	H	Alb	G	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2Et4MeO	S	K	V	L	E	S	
EU-A376	H	Alb	G	G	T	2,6FF	T	S	D	Bp2Et4MeO	S	K	V	L	E	S	
EU-A377	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A378	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A379	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A380	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A381	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A382	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A383	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D		S	K	V	L	E	S	
EU-A384	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D		S	K	V	L	E	S	
EU-A385	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D		S	K	V	L	E	S	
EU-A386	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D		S	K	V	L	E	S	
EU-A387	H	Alb	G	G	T	F	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A388	H	Alb	G	G	T	MeF	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	S	
EU-A389	H	Alb	G	G	T	MeF	T	S	D	Bp	S	Alb	V	L	E	S	
EU-A390	H	Alb	G	G	T	MeF	T	S	D	Bp	S	K	V	L	E	Alb	
EU-A391	H	Alb	G	G	T	MeF	T	S	D		S	K	V	L	E	Alb	
EU-A392	H	Alb	G	G	T	MeF	T	S	D		Alb	K	V	L	E	Alb	

FIG. 1 (continuación)
Tabla 1 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1			5				10				15			20
EU-A383	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A384	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A385	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A386	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A387	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A388	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A389	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A430	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A431	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A432	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A433	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A434	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A435	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A436	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A437	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A438	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A439	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A440	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A441	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A442	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A443	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A444	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A445	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A446	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						
EU-A447	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A448	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A449	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A450	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A451	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A452	H	Alb	Q	G	T	MeF	T	S	D						
EU-A453	H	Alb	Q	G	T	F	T	S	D						

FIG. 1 (continuación)
Tabla 1 (continuación)

	SEQ. ID. NO.	1				5				10				15			20
EU-A424	128	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	K	Y	D	S	Alb	Lys(C12)
EU-A425	129	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	K	Y	D	S	Alb	Lys(C10)

MeF significa C-alfaMe-Phe; Har significa homoArg; 2,6F-F significa 2,6'-difluoro-Phe; Bip2E4MeO significa 2'-etil-4'-MeO-bifenilalena.

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

significa extremo C de amida.

FIG. 2
Tabla 2

SEQ. NO.	Y	5	10	15	20	25
130	H Alb	C	Y	S	R	Y
131	H Alb	C	Y	S	R	Y
132	H Alb	C	Y	S	R	Y
133	H Alb	C	Y	S	R	Y
134	H Alb	C	Y	S	R	Y
135	H Alb	C	Y	S	R	Y
136	H Alb	C	Y	S	R	Y
137	H Alb	C	Y	S	R	Y
138	H Alb	C	Y	S	R	Y
139	H Alb	C	Y	S	R	Y
140	H Alb	C	Y	S	R	Y
141	H Alb	C	Y	S	R	Y
142	H Alb	C	Y	S	R	Y
143	H Alb	C	Y	S	R	Y
144	H Alb	C	Y	S	R	Y
145	H Alb	C	Y	S	R	Y
146	H Alb	C	Y	S	R	Y
147	H Alb	C	Y	S	R	Y
148	H Alb	C	Y	S	R	Y
149	H Alb	C	Y	S	R	Y
150	H Alb	C	Y	S	R	Y
151	H Alb	C	Y	S	R	Y
152	H Alb	C	Y	S	R	Y
153	H Alb	C	Y	S	R	Y
154	H Alb	C	Y	S	R	Y
155	H Alb	C	Y	S	R	Y
156	H Alb	C	Y	S	R	Y
157	H Alb	C	Y	S	R	Y
158	H Alb	C	Y	S	R	Y
159	H Alb	C	Y	S	R	Y
160	H Alb	C	Y	S	R	Y
161	H Alb	C	Y	S	R	Y
162	H Alb	C	Y	S	R	Y

FIG. 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

SEQ. ID NO.	1				5				10			15			20		25		
EU-A460	163	H	Alb	Q	Q	T	MeF	T	S	D	Y	L	D	R	Ala	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A461	164	H	Alb	Q	Q	T	MeF	T	S	D	Y	L	D	R	Ala	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A462	165	H	Alb	Q	Q	T	MeF	T	S	D	Y	L	D	R	Ala	R*	LysC16	F	Ala50-#
EU-A463	166	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A464	167	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A465	168	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala	R*	LysC16	F	Ala50-#
EU-A466	169	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A467	170	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A468	171	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala	R*	LysC16	F	Ala50-#
EU-A469	172	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	A	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A470	173	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	A	R*	LysC16	F	Ala50-#
EU-A471	174	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	A	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A472	175	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	A	R*	LysC16	F	Ala50-#
EU-A473	176	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	A	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A474	177	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	A	R*	LysC16	F	Ala50-#
EU-A475	178	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	A	R*	LysC12	F	Ala50-#
EU-A476	179	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	A	R*	LysC16	F	Ala50-#
EU-A477	180	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A478	181	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A479	182	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A480	183	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A481	184	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A482	185	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A483	186	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A484	187	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A485	188	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A486	189	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A487	190	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A472	191	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A473	192	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A474	193	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A475	194	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A476	195	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A477	196	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A478	197	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				
EU-A479	198	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	L	D	R	Ala50-#				

FIG. 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

SEQ ID. NO.	1				5				10				15				20		25
EU-A483	199	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC91	
EU-A481	200	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC122	#
EU-A483	201	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	S	Alb	LysC163	#
EU-A483	202	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC91	#
EU-A484	203	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC122	#
EU-A485	204	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC163	#
EU-A486	205	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC91	#
EU-A487	206	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC122	#
EU-A488	207	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC163	#
EU-A489	208	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC91	#
EU-A490	209	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC122	#
EU-A491	210	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC163	#
EU-A492	211	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC91	#
EU-A493	212	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC122	#
EU-A494	213	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC163	#
EU-A495	214	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC91	#
EU-A496	215	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC122	#
EU-A497	216	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC163	#
EU-A498	217	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC91	#
EU-A499	218	H	Alb	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	L	D	S	R	Alb	LysC122	#

FIG. 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
EU-A501	H	S																							
EU-A502	H	S																							
EU-A503	H	S																							
EU-A504	H	S																							
EU-A505	H	S																							
EU-A506	H	S																							
EU-A507	H	Alb																							
EU-A508	H	S																							
EU-A509	H	S																							
EU-A510	H	S																							
EU-A511	H	S																							
EU-A512	H	S																							
EU-A513	H	S																							
EU-A514	H	S																							
EU-A515	H	A																							
EU-A516	H	A																							
EU-A517	H	A																							
EU-A518	H	A																							
EU-A519	H	A																							
EU-A520	H	A																							
EU-A521	H	Alb																							
EU-A522	H	Alb																							
EU-A523	H	Alb																							
EU-A524	H	Alb																							
EU-A525	H	Alb																							
EU-A526	H	Alb																							
EU-A527	H	Alb																							
EU-A528	H	Alb																							
EU-A529	H	Alb																							
EU-A530	H	Alb																							
EU-A531	H	Alb																							
EU-A532	H	Alb																							
EU-A533	H	Alb																							

FIG. 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1				5				10				15				20			25
EU-A534	251 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	R	LysC12	Alb	#		
EU-A535	252 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	S	LysC14	Alb	#		
EU-A536	253 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	LysC16	Alb	#		
EU-A537	254 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	LysC18	Alb	#		
EU-A538	255 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Q	LysC12	Alb	#		
EU-A539	256 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	LysC12	A	K*		
EU-A540	257 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	LysC14	A	K*		
EU-A541	258 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	LysC16	A	K*		
EU-A542	259 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	LysC18	A	K*		
EU-A543	260 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	LysC20	A	K*		
EU-A544	261 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	LysC12	Alb	#		
EU-A545	262 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	LysC14	Alb	#		
EU-A546	263 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	LysC16	Alb	#		
EU-A547	264 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	LysC18	Alb	#		
EU-A548	265 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	R	LysC20	Alb	#		
EU-A549	267 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	LysC12	#			
EU-A550	268 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	LysC14	#			
EU-A551	269 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	LysC16	#			
EU-A552	270 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	LysC18	#			
EU-A553	271 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Alb	Alb	LysC20	#			
EU-A554	272 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	LysC12	Alb	#		
EU-A555	273 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	LysC14	Alb	#		
EU-A556	274 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	LysC16	Alb	#		
EU-A557	275 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	LysC18	Alb	#		
EU-A558	276 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	LysC20	Alb	#		
EU-A559	277 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Alb	LysC22	Alb	#		
EU-A560	278 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	LysC12	Alb	#		
EU-A561	279 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	LysC14	Alb	#		
EU-A562	280 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	LysC16	Alb	#		
EU-A563	281 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	LysC18	Alb	#		
EU-A564	282 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	R	LysC20	Alb	#		
EU-A565	283 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	LysC12	Alb	#		
EU-A566	284 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	LysC14	Alb	#		
EU-A567	285 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	LysC16	Alb	#		
EU-A568	286 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	LysC18	Alb	#		
EU-A569	287 H	Alb	Q	G	T	S	D	Y	S	K*	Y	L	D	E*	Q	LysC20	Alb	#		

FIG. 2 (continuación)
Tabla 2 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1			5			10		15			20		25							
EU-A570	288	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC12	Ab	#		
EU-A571	289	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC14	Ab	#		
EU-A572	290	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC16	Ab	#		
EU-A573	291	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC18	Ab	#		
EU-A574	292	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC20	Ab	#		
EU-A575	293	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC12	Ab	#		
EU-A576	294	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC14	Ab	#		
EU-A577	295	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC16	Ab	#		
EU-A578	296	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC18	Ab	#		
EU-A579	297	H	Ab	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC20	Ab	#		
EU-A580	298	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC12	Ab	#		
EU-A581	299	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC14	Ab	#		
EU-A582	300	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC16	Ab	#		
EU-A583	301	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC18	Ab	#		
EU-A584	302	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC20	Ab	#		
EU-A585	303	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC12	Ab	#		
EU-A586	304	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC14	Ab	#		
EU-A587	305	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC16	Ab	#		
EU-A588	306	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC18	Ab	#		
EU-A589	307	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	K	Y	D	R	LysC20	Ab	#		
EU-A590	308	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC12	Ab	#		
EU-A591	309	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC14	Ab	#		
EU-A592	310	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC16	Ab	#		
EU-A593	311	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC18	Ab	#		
EU-A594	312	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC20	Ab	#		
EU-A595	313	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC12	Ab	#		
EU-A596	314	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC14	Ab	#		
EU-A597	315	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC16	Ab	#		
EU-A598	316	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC18	Ab	#		
EU-A599	317	H	AsAc	Q	C	T	E	T	S	D	Y	S	E	Y	D	R	LysC20	Ab	#		

Neofunctional Classification

Lys(C12) significa N-epsilon-(1'-dodecil beta-D-glucuronil)-L-isina y otros números de C significan el correspondiente 1'-alquil glucurónico. El par de aminoácidos "E", K o K' E" separados por 4 residuos indica un enlace lactama de la cadena lateral formado entre los grupos funcionales de la cadena lateral de estos aminoácidos. # significa extremo C de amida.

FIG. 3
Tabla 3

SEQ. ID. NO.	1	5				10				15					20			25		30
EU-A700	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C12)			
EU-A701	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C14)			
EU-A702	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C16)			
EU-A703	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C18)			
EU-A704	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C20)			
EU-A705	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C12)			
EU-A706	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C14)			
EU-A707	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C16)			
EU-A708	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C18)			
EU-A709	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C20)			
EU-A710	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C12)			
EU-A711	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C14)			
EU-A712	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C16)			
EU-A713	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C18)			
EU-A714	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	R	Lys(C20)			
EU-A715	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C12)			
EU-A716	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C14)			
EU-A717	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C16)			
EU-A718	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C18)			
EU-A719	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C20)			
EU-A720	H	Ac3c	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C12)			
EU-A721	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	Arg	Lys(C12)			
EU-A722	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	S	hArg	Lys(C12)			
EU-A723	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Arg	Lys(C12)			
EU-A724	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C12)			
EU-A725	H	Ac4c	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Arg	Lys(C12)			
EU-A726	H	Ac4c	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	Arg	Lys(C12)			
EU-A727	H	Ac4c	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C12)			
EU-A728	H	Ac4c	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C14)			
EU-A729	H	Ac4c	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C16)			
EU-A730	H	Ac4c	Q	G	T	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C18)			
EU-A731	H	Aib	Q	G	T	T	S	D	E ^a	S	K	Y	L	D	S	Arg	Lys(C12)			
EU-A732	H	Ac4c	Q	G	T	T	S	D	E ^a	S	K	Y	L	D	Aib	hArg	Lys(C14)			

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A733	351 H A85	C G T F T S D Y S K P* L D S K' Lys(C12)	#				
EU-A734	352 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C12)	A				
EU-A735	353 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C12)	A				
EU-A736	354 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C14)	A				
EU-A737	355 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A738	356 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A739	357 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A740	358 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C12)	A				
EU-A741	359 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C14)	A				
EU-A742	360 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C14)	A				
EU-A743	361 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A744	362 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A745	363 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A746	364 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A747	365 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A748	366 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A749	367 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A750	368 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A751	369 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A752	370 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A753	371 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A754	372 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A755	373 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A756	374 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A757	375 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A758	376 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A759	377 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A760	378 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A761	379 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A762	380 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A763	381 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A764	382 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A765	383 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A766	384 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				
EU-A767	385 H A85	C G T F T S D Y S K Y L D S E' Lys(C16)	A				

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15					20	25	30																	
EU-A768	386	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#		
EU-A769	387	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#		
EU-A770	388	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	K	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#		
EU-A771	389	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#		
EU-A772	390	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#		
EU-A773	391	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A774	392	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A775	393	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A776	394	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A777	395	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#
EU-A778	396	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#
EU-A779	397	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#
EU-A780	398	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#
EU-A781	399	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#
EU-A782	400	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#
EU-A783	401	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#
EU-A784	402	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A785	403	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A786	404	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A787	405	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A788	406	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A789	407	H	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	R	R	R	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A790	408	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C9)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A791	409	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A792	410	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A793	411	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A794	412	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A795	413	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A796	414	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A797	415	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A798	416	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A799	417	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A800	418	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A801	419	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	
EU-A802	420	H	A25	G	G	T	E	T	S	D	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	K	E	E	I	A	W	L	N	T	#	

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A803	421	H A6 Q T T S O Y K Y L O E* Q A A K* E F I Lys(C12) W L L N T #					
EU-A804	422	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E* Q A A K* E F I Lys(C14) W L L N T #					
EU-A805	423	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E* Q A A K* E F I Lys(C15) W L L N T #					
EU-A806	424	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E* Q A A K* E F I Lys(C18) W L L N T #					
EU-A807	425	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E* Q A A K* E F I Lys(C20) W L L N T #					
EU-A808	426	H G Q T F T S O Y K Y L O E Q A A R E F I Lys(C20) W L L N T #					
EU-A809	427	H G Q T F T S O Y K Y L O E Q A A R E F I Lys(C12) W L L N T #					
EU-A810	428	H G Q T F T S O Y K Y L O E Q A A R E F I Lys(C14) W L L N T #					
EU-A811	429	H G Q T F T S O Y K Y L O E Q A A R E F I Lys(C16) W L L N T #					
EU-A812	430	H G Q T F T S O Y K Y L O E Q A A R E F I Lys(C18) W L L N T #					
EU-A813	431	H G Q T F T S O Y K Y L O E Q A A R E F I Lys(C20) W L L N T #					
EU-A814	432	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E Lys(C30) A A R E F I A W L L N T #					
EU-A815	433	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E Lys(C12) A A R E F I A W L L N T #					
EU-A816	434	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E Lys(C14) A A R E F I A W L L N T #					
EU-A817	435	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E Lys(C16) A A R E F I A W L L N T #					
EU-A818	436	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E Lys(C18) A A R E F I A W L L N T #					
EU-A819	437	H A6 Q T F T S O Y K Y L O E Lys(C20) A A R E F I A W L L N T #					
EU-A820	438	H G Q T F T S O Y K Y L O E R A A Q O F V Lys(C20) W L L N T #					
EU-A821	439	H G Q T F T S O Y K Y L O E R A A Q O F V Lys(C12) W L L N T #					
EU-A822	440	H G Q T F T S O Y K Y L O E R A A Q O F V Lys(C14) W L L N T #					
EU-A823	441	H G Q T F T S O Y K Y L O E R A A Q O F V Lys(C16) W L L N T #					
EU-A824	442	H G Q T F T S O Y K Y L O E R A A Q O F V Lys(C18) W L L N T #					
EU-A825	443	H G Q T F T S O Y K Y L O E R A A Q O F V Lys(C20) W L L N T #					
EU-A826	444	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C30) #					
EU-A827	445	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C12) #					
EU-A828	446	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C14) #					
EU-A829	447	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C16) #					
EU-A830	448	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C18) #					
EU-A831	449	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C20) #					
EU-A832	450	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C30) #					
EU-A833	451	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C12) #					
EU-A834	452	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C14) #					
EU-A835	453	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C16) #					
EU-A836	454	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C18) #					
EU-A837	455	H stMePto Q T stMeF T S O Bp Lys(C20) #					

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A352	H	A	D	L	A	W	L
EU-A353	H	A	D	L	A	W	L
EU-A354	H	A	D	L	A	W	L
EU-A355	H	A	D	L	A	W	L
EU-A356	H	A	D	L	A	W	L
EU-A357	H	A	D	L	A	W	L
EU-A358	H	A	D	L	A	W	L
EU-A359	H	A	D	L	A	W	L
EU-A360	H	A	D	L	A	W	L
EU-A361	H	A	D	L	A	W	L
EU-A362	H	A	D	L	A	W	L
EU-A363	H	A	D	L	A	W	L
EU-A364	H	A	D	L	A	W	L
EU-A365	H	A	D	L	A	W	L
EU-A366	H	A	D	L	A	W	L
EU-A367	H	A	D	L	A	W	L
EU-A368	H	A	D	L	A	W	L
EU-A369	H	A	D	L	A	W	L
EU-A370	H	A	D	L	A	W	L
EU-A371	H	A	D	L	A	W	L
EU-A372	H	A	D	L	A	W	L
EU-A373	H	A	D	L	A	W	L
EU-A374	H	A	D	L	A	W	L
EU-A375	H	A	D	L	A	W	L
EU-A376	H	A	D	L	A	W	L
EU-A377	H	A	D	L	A	W	L
EU-A378	H	A	D	L	A	W	L
EU-A379	H	A	D	L	A	W	L
EU-A380	H	A	D	L	A	W	L

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-4873	481	A	G	T	E	A	A
EU-4874	482	A	G	T	E	A	A
EU-4875	483	A	G	T	E	A	A
EU-4876	484	A	G	T	E	A	A
EU-4877	485	A	G	T	E	A	A
EU-4878	486	A	G	T	E	A	A
EU-4879	487	A	G	T	E	A	A
EU-4880	488	A	G	T	E	A	A
EU-4881	489	A	G	T	E	A	A
EU-4882	490	A	G	T	E	A	A
EU-4883	491	A	G	T	E	A	A
EU-4884	492	A	G	T	E	A	A
EU-4885	493	A	G	T	E	A	A
EU-4886	494	A	G	T	E	A	A
EU-4887	495	A	G	T	E	A	A
EU-4888	496	A	G	T	E	A	A
EU-4889	497	A	G	T	E	A	A
EU-4890	498	A	G	T	E	A	A
EU-4891	499	A	G	T	E	A	A
EU-4892	500	A	G	T	E	A	A
EU-4893	501	A	G	T	E	A	A
EU-4894	502	A	G	T	E	A	A
EU-4895	503	A	G	T	E	A	A
EU-4896	504	A	G	T	E	A	A
EU-4897	505	A	G	T	E	A	A
EU-4898	506	A	G	T	E	A	A
EU-4899	507	A	G	T	E	A	A
EU-4900	508	A	G	T	E	A	A
EU-4901	509	A	G	T	E	A	A
EU-4902	510	A	G	T	E	A	A
EU-4903	511	A	G	T	E	A	A
EU-4904	512	A	G	T	E	A	A
EU-4905	513	A	G	T	E	A	A
EU-4906	514	A	G	T	E	A	A
EU-4907	515	A	G	T	E	A	A

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A908	H	A	D	D	A	A	#
EU-A909	H	A	D	D	A	A	#
EU-A910	H	A	D	D	A	A	#
EU-A911	H	A	D	D	A	A	#
EU-A912	H	A	D	D	A	A	#
EU-A913	H	A	D	D	A	A	#
EU-A914	H	A	D	D	A	A	#
EU-A915	H	A	D	D	A	A	#
EU-A916	H	A	D	D	A	A	#
EU-A917	H	A	D	D	A	A	#
EU-A918	H	A	D	D	A	A	#
EU-A919	H	A	D	D	A	A	#
EU-A920	H	A	D	D	A	A	#
EU-A921	H	A	D	D	A	A	#
EU-A922	H	A	D	D	A	A	#
EU-A923	H	A	D	D	A	A	#
EU-A924	H	A	D	D	A	A	#
EU-A925	H	A	D	D	A	A	#
EU-A926	H	A	D	D	A	A	#
EU-A927	H	A	D	D	A	A	#
EU-A928	H	A	D	D	A	A	#
EU-A929	H	A	D	D	A	A	#
EU-A930	H	A	D	D	A	A	#
EU-A931	H	A	D	D	A	A	#
EU-A932	H	A	D	D	A	A	#
EU-A933	H	A	D	D	A	A	#
EU-A934	H	A	D	D	A	A	#
EU-A935	H	A	D	D	A	A	#
EU-A936	H	A	D	D	A	A	#
EU-A937	H	A	D	D	A	A	#
EU-A938	H	A	D	D	A	A	#
EU-A939	H	A	D	D	A	A	#
EU-A940	H	A	D	D	A	A	#
EU-A941	H	A	D	D	A	A	#
EU-A942	H	A	D	D	A	A	#

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO	1	5	10	15	20	25	30																								
551	ELI-A343	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	AB	R	R	A	Q	O	E	E	V	Lys(C20)	W	L	N	T	H
552	ELI-A344	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	G	A	A	R	Q	E	E	I	Lys(C20)	W	L	Q	T	H
553	ELI-A345	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	G	A	A	R	Q	E	E	I	Lys(C12)	W	L	Q	T	H
554	ELI-A346	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	G	A	A	R	Q	E	E	I	Lys(C14)	W	L	Q	T	H
555	ELI-A347	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	G	A	A	R	Q	E	E	I	Lys(C16)	W	L	Q	T	H
556	ELI-A348	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	G	A	A	R	Q	E	E	I	Lys(C18)	W	L	Q	T	H
557	ELI-A349	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	G	A	A	R	Q	E	E	I	Lys(C20)	W	L	Q	T	H
558	ELI-A350	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
559	ELI-A351	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
560	ELI-A352	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
561	ELI-A353	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
562	ELI-A354	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
563	ELI-A355	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
564	ELI-A356	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C6)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
565	ELI-A357	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
566	ELI-A358	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
567	ELI-A359	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
568	ELI-A360	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C18)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
569	ELI-A361	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
570	ELI-A362	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C6)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
571	ELI-A363	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C12)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
572	ELI-A364	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C14)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
573	ELI-A365	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
574	ELI-A366	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C16)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
575	ELI-A367	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	Lys(C20)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
576	ELI-A368	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	AB	Lys(C6)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
577	ELI-A369	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	AB	Lys(C12)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
578	ELI-A370	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	AB	Lys(C14)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
579	ELI-A371	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	AB	Lys(C16)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
580	ELI-A372	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	AB	Lys(C16)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
581	ELI-A373	H	AB	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	AB	Lys(C20)	A	A	R	Q	E	E	I	A	W	L	Q	T	H
582	ELI-A374	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	R	A	Lys(C18)	O	E	V	Q	W	L	Q	T	H
583	ELI-A375	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	R	A	Lys(C12)	O	E	V	Q	W	L	Q	T	H
584	ELI-A376	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	R	A	Lys(C16)	O	E	V	Q	W	L	Q	T	H
585	ELI-A377	H	G	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E	R	R	R	A	Lys(C16)	O	E	V	Q	W	L	Q	T	H

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A978	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A979	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A980	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A981	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A982	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A983	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A984	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A985	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A986	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A987	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A988	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A989	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A990	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A991	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A992	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A993	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A994	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A995	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A996	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A997	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A998	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A999	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A1000	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A1001	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A1002	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A1003	H	A26	Q	G	T	G	T
EU-A1004	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A1005	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A1006	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A1007	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A1008	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A1009	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A1010	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A1011	H	G	Q	G	T	G	T
EU-A1012	H	G	Q	G	T	G	T

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A1013 621	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M16)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1014 622	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M18)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1015 623	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M20)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1016 624	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M8)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1017 625	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M12)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1018 626	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M14)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1019 627	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M16)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1020 628	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M18)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1021 629	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M20)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1022 630	H A G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M8)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1023 631	H A G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M12)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1024 632	H A G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M14)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1025 633	H A G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M16)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1026 634	H A G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M18)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1027 635	H A G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M20)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1028 636	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M8)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1029 637	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M12)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1030 638	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M14)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1031 639	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M16)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1032 640	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M18)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1033 641	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M20)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1034 642	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M8)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1035 643	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M12)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1036 644	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M14)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1037 645	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M16)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1038 646	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M18)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1039 647	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M20)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1040 648	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M8)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1041 649	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M12)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1042 650	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M14)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1043 651	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M16)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1044 652	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M18)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1045 653	H G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M20)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1046 654	H A G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M8)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N
EU-A1047 655	H A G Q Q G T E T S D Y S K Y L D E Lys(M12)				A A A A A A A	W L L L L L L L	T N T N T N

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1				5				10		15			20		25		30
EU-A1048	556	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1049	557	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1050	558	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1051	559	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1052	560	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1053	561	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1054	562	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1055	563	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1056	564	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1057	565	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1059	566	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1059	567	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1060	568	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1061	569	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1062	570	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1063	571	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1064	572	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1065	573	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1066	574	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1067	575	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1068	576	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1069	577	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	LysC14	#					
EU-A1070	578	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeD61	#					
EU-A1071	579	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC121	#					
EU-A1072	580	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC141	#					
EU-A1073	581	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC161	#					
EU-A1074	582	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC181	#					
EU-A1075	583	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC201	#					
EU-A1076	584	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeD61	#					
EU-A1077	585	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC121	#					
EU-A1078	586	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC141	#					
EU-A1079	587	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC161	#					
EU-A1080	588	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC181	#					
EU-A1081	589	H	atMe ⁷⁰	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeC201	#					
EU-A1082	590	H	Ab	Q	Q	T	atMe ⁷	T	S	D	EB32	Met.yeD61	#					

Fig. 3 (continued)

SEQ. ID.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A1083	691	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1084	692	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1085	693	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1086	694	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1087	695	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1088	696	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1089	697	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1090	698	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1091	699	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1092	700	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1093	701	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1094	702	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1095	703	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1096	704	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1097	705	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1098	706	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1099	707	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1100	708	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1101	709	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1102	710	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1103	711	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1104	712	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1105	713	H	Other	Q	T	Other	
EU-A1106	714	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1107	715	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1108	716	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1109	717	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1110	718	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1111	719	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1112	720	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1113	721	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1114	722	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1115	723	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1116	724	H	Ab	Q	T	Other	
EU-A1117	725	H	Ab	Q	T	Other	

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A1118	726 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1119	727 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1120	728 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1121	729 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1122	730 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1123	731 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1124	732 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1125	733 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1126	734 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1127	735 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1128	736 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1129	737 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1130	738 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1131	739 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1132	740 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1133	741 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1134	742 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1135	743 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1136	744 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1137	745 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1138	746 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1139	747 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1140	748 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1141	749 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1142	750 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1143	751 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1144	752 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1145	753 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1146	754 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1147	755 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1148	756 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1149	757 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1150	758 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						
EU-A1151	759 H cMePn Q G T cMeP T S O Bp MeysC6i #						

FIG. 3 (continuación)
Tabla 3 (continuación)

SEQ. ID. NO.	1	5	10	15	20	25	30
EU-A1152	760	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1153	761	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1154	762	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1155	763	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1156	764	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1157	765	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1158	766	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1159	767	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1160	768	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1161	769	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1162	770	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1163	771	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1164	772	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1165	773	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1166	774	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1167	775	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1168	776	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1169	777	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1170	778	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1171	779	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1172	780	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1173	781	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala
EU-A1174	782	H	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala

C con un número significa grupo 1-alkyl beta-D-glucuronil acilo, mientras el número indica la longitud de la cadena.

Mel-ys = C-alfa-metil-lisina, EtBip = 2'-etil-bifenilalanina; αMeF = C-α-metil-Phe; αMeFF = C-α-metil-2-fluoro-Phe.

M es maltosido y Me es tensioactivo basado en melibiosido, mientras el número es la longitud de la cadena de carbono de la sustitución 1-alkyl. Con la estrella significa glucosido ligado en alfa. Por ejemplo, Me* significa alfa-melibiosido.

Lys(C12) significa N-epsilon-(1'-dodecil beta-D-glucuronil)-L-lisina y otros números de C significan el correspondiente 1-alkyl glucuronido. El par de aminoácidos Et*, K* o K*, E* separados por 4 residuos indica un enlace lactama de la cadena lateral formado entre los grupos funcionales de la cadena lateral de estos aminoácidos. # significa extremo C de amida.

FIG. 4
Tabla 4

	SEQ ID NO	1	5	10	15	20	25	29	32																
EU-A-1575	807	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1576	808	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1577	809	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1578	810	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1579	811	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1580	812	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1581	813	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1582	814	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1583	815	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1584	816	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	E	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1585	817	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Lys(Met10)	A	A	K*	E	F	L	Q	T	#	
EU-A-1586	818	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Lys(Met12)	A	A	K*	E	F	L	Q	T	#	
EU-A-1587	819	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Lys(Met14)	A	A	K*	E	F	L	Q	T	#	
EU-A-1588	820	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Lys(Met16)	A	A	K*	E	F	L	Q	T	#	
EU-A-1589	821	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Lys(Met18)	A	A	K*	E	F	L	Q	T	#	
EU-A-1590	822	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Lys(Met12)	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1591	823	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Lys(Met12)	A	A	K*	E	F	L	Q	T	#	
EU-A-1592	824	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Y	L	D	E*	Lys(Met12)	A	A	K*	E	F	L	Q	T	OH	
EU-A-1593	825	R	Aib	Q	C	T	F	T	S	D	Lys(Met10)	S	K	E	E*	Q	A	A	K*	E	F	L	Q	T	#

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO.	1	5	10	12					15				20				25		29	30
	EU-A1615	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me10)	W L L Q T	CH						
	EU-A1616	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me12)	W L L Q T	CH						
	EU-A1617	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me14)	W L L Q T	CH						
	EU-A1618	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me16)	W L L Q T	CH						
	EU-A1619	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me18)	W L L Q T	CH						
	EU-A1620	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS3(Me12)	W L L Q T	CH						
	EU-A1621	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS3(Me10)	W L L Q T	CH						
	EU-A1622	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me14)	W L L Q T	CH						
	EU-A1623	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me16)	W L L Q T	CH						
	EU-A1624	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS3(Me18)	W L L Q T	CH						
	EU-A1625	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS3(Me10)	W L L Q T	#						
	EU-A1626	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me12)	W L L Q T	#						
	EU-A1627	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me14)	W L L Q T	#						
	EU-A1628	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS3(Me16)	W L L Q T	#						
	EU-A1629	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS3(Me18)	W L L Q T	#						
	EU-A1630	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	LysS2(Me18)	W L L Q T	#						
	EU-A1631	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	Lys(28)	W L L Q T	PEG66						
	EU-A1632	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	Lys(210)	W L L Q T	PEG66						
	EU-A1633	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	Lys(212)	W L L Q T	PEG66						
	EU-A1634	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	Lys(214)	W L L Q T	PEG66						
	EU-A1635	H A26	Q C T F T S D	Y	S K	Y L D	E*	A A	Q	A A	K*	E F I	Lys(216)	W L L Q T	PEG66						

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5			10				15					20				25		29	30							
	EU-A1636	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Z10)	W	L	L	Q	T	PEOa	
	EU-A1637	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me6)	W	L	L	Q	T	PEOa
	EU-A1638	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me10)	W	L	L	Q	T	PEOa
	EU-A1639	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me12)	W	L	L	Q	T	PEOa
	EU-A1640	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me14)	W	L	L	Q	T	PEOa
	EU-A1641	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me16)	W	L	L	Q	T	PEOa
	EU-A1642	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me18)	W	L	L	Q	T	PEOa
	EU-A1643	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Z8)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1644	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Z10)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1645	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Z12)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1646	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Z14)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1647	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Z16)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1648	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Z18)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1649	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me8)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1650	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me10)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1651	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me12)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1652	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me14)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1653	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me16)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1654	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Me18)	W	L	L	Q	T	PEOb
	EU-A1655	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Z8)	W	L	L	Q	T	PEOc
	EU-A1656	H	A20	C	C	T	F	T	S	C	Y	S	K	Y	Y	L	O	E*	Q	A	A	K*	E	F	E	Lys(Z10)	W	L	L	Q	T	PEOc

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1			5				12				15				20			25			29	30							
	EU-A1657	H	Ad	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z13)	W	L	L	Q	T	PEOa
	EU-A1658	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1659	H	Ad	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z15)	W	L	L	Q	T	PEOa
	EU-A1660	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1661	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1662	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1663	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1664	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1665	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1666	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1667	H	Ad	Q	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Z6)	W	L	L	Q	T	PEOa
	EU-A1668	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1669	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1670	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1671	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1672	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1673	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1674	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1675	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1676	H	Ad	Q	Q	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	PEOa
	EU-A1677	H	Ad	Q	Q	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	PEOa

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1				5				10			15						20				25			29	30				
	EU-A1679	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	A	A	K ⁺	E	F	I	Lys(Me18)	W	L	L	Q	T	OH	
	EU-A1679	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	Q	S	F	I	Lys(28)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1680	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	Q	E	F	I	Lys(210)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1681	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	Q	E	F	I	Lys(212)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1682	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	Q	E	F	I	Lys(214)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1683	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	Q	E	F	I	Lys(216)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1684	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	Q	E	F	I	Lys(218)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1685	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	E	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(23)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1686	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	E	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(210)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1687	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	E	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(212)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1688	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	E	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(214)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1689	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	E	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(216)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1690	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	E	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(218)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1691	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(G1123)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1692	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(S1210)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1693	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(S1212)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1694	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(S1214)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1695	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(S1216)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1696	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(S1218)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1697	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(S1210)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1698	H	A6	Q	G	T	F	T	S	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(S2123)	W	L	L	Q	T	OH
	EU-A1699	H	A6	Q	G	T	F	T	G	Q	Y	S	K	Y	L	Q	E ²	Q	A	K ⁺	E	E	F	I	Lys(S2110)	W	L	L	Q	T	OH

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

SEQ ID NO	1	5	10	15	20	25	30
EU-A1690	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1700	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1701	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1702	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1703	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1704	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1705	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1706	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1707	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1708	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1709	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1710	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1711	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1712	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1713	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1714	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1715	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1716	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1717	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1718	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH
EU-A1719	H A20	G T F T S D	Y	L D E*	A A Q	L Q	OH

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

SEQ ID NO	1	5	10	15	20	25	29	30
EUA1720	H A6	Q T F T S D	Y S K Y L D E*	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1721	H A6	Q T F T S D	Y S K Y L D E*	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1722	H A6	Q T F T S D	Y S K Y L D E*	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1723	H A6	Q T F T S D	Y S K Y L D E*	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1724	H A6	Q T F T S D	Y S K Y L D E*	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1725	H A6	Q T F T S D	Y S K Y L D E*	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1726	H A6	Q T F T S D	Y S K Y L D E*	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1727	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Me16)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1728	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Me12)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1729	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Me14)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1730	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Me16)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1731	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Me16)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1732	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Z10)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1733	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Z12)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1734	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Z14)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1735	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Z16)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1736	H A6	Q T F T S D	E* S K Y R* S Lys(Z18)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1737	H A6	Q T F T S D	Y S E* Y L Lys(Me10)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1738	H A6	Q T F T S D	Y S E* Y L Lys(Me12)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1739	H A6	Q T F T S D	Y S E* Y L Lys(Me14)	A A	E F	W L L Q	T	#
EUA1740	H A6	Q T F T S D	Y S E* Y L Lys(Me16)	A A	E F	W L L Q	T	#

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1	5	10	12				15					20				25			26	30									
EU-A1741	973	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1742	974	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1743	975	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1744	976	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1745	977	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1746	978	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	Lys(Me18)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1747	979	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S1(Me16))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1748	980	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S1(Me12))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1749	981	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S1(Me14))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1750	982	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S1(Me16))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1751	983	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S1(Me18))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1752	984	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S2(Me10))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1753	985	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S2(Me12))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1754	986	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S2(Me14))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1755	987	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S3(Me16))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1756	989	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S3(Me18))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1757	989	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S2(Me14))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1758	990	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S2(Me10))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1759	991	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S12(Me9))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1760	992	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S12(Me12))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1761	993	H	Ab	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Q	A	A	Lys(S12(Me14))	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1	5	10	15	20	25	29	30																					
EU-A1762	H	AG	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	LysS1(216)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1763	H	AG	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	LysS1(216)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1764	H	AG	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	LysS2(214)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1765	H	AG	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	LysS2(216)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1766	H	AG	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	LysS2(218)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1767	H	AG	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	LysS3(214)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1768	H	AG	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	LysS3(216)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1769	H	AG	Q	C	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	LysS3(218)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A1770	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1771	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1772	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1773	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1774	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1775	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1776	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1777	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1778	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1779	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1780	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1781	H	AG	Q	C	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	#
EU-A1782	H	AG	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	E*	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS1(216)	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1	5	10	15	20	25	29	30																
EUJA1783	H	AAG	Q	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(212)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#	
EUJA1784	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(214)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1785	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(216)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1786	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(218)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1787	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(214)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1788	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(216)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1789	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(218)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1790	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(214)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1791	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(216)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1792	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	L	D	K*	Q	A	A	LysS(218)	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1793	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(214e10)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1794	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(216e12)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1795	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(218e14)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1796	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(214e16)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1797	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(216e18)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1798	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(218e20)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1799	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(214e22)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1800	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(216e24)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1801	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(218e26)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1802	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(214e28)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1803	H	AAG	Q	G	T	F	S	D	Y	S	K	Q	LysS(216e30)	A	A	K*	E	F	Q	W	L	L	Q	T	#

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1	5	10	15	20	25	29	30																					
EUJA1804	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys52(Me10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1805	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys52(Me10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1806	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys52(Me14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1807	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys52(Me10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1808	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys52(Me18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1809	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys53(Me10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1810	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys53(Me12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1811	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys53(Me14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1812	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys53(Me16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1813	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys53(Me18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1814	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys53(Me14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1815	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys53(Me16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1816	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys53(Me18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1817	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys51(Z10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1818	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys51(Z12)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1819	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys51(Z14)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1820	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys51(Z16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1821	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys51(Z18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1822	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys51(Z16)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1823	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys51(Z18)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
EUJA1824	H	AD	Q	C	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	C*	Lys52(Z10)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1			5				10					15					20					25				29	30	
	EU-A1825	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(212)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1826	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(214)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1827	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1828	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(218)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1829	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(218)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1830	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(218)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1831	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(218)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1832	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(212)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1833	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(214)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1834	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1835	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	Q	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1836	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1837	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1838	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1839	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1840	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1841	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1842	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1843	H	A20	Q	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	LysS(216)	A	A	K*	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1844	H	A20	Q	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	Lys(Me14)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#
	EU-A1845	H	A20	Q	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	R*	D	S	Q	A	A	Lys(Me15)	E	F	I	E	W	L	L	Q	T	#

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

FIG. 4 (continuación)
Tabla 4 (continuación)

	SEQ ID NO	1		S				10			15				20			25			29	30				
EU-A-1987	1104	H	A6	Q	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Lys(218CC3)	A	A	Q	W	L	L	Q	T	#
EU-A-1988	1105	H	A6	Q	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Qn	A	A	Lys(214CC3)	W	L	L	Q	T	#
EU-A-1989	1106	H	A6	D	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Qn	A	A	Lys(216CC3)	W	L	L	Q	T	#
EU-A-1979	1107	H	A6	Q	T	F	T	S	D	E*	S	K	Y	K*	D	S	Qn	A	A	Lys(218CC4)	W	L	L	Q	T	#

La sustitución en Lys en la secuencia peptídica está representada por denominación de una letra de X derivado de tenésipativo (Z significa derivado de glucosido; Ma significa derivado de melotósido; M significa derivado matósido; con un número que indica la sustitución de alquilo. Por tanto, por ejemplo, Lys(Ma 12) es Lys(1-dodecyl beta-melotósido N-épsilon ligado) y Lys(212) es Lys(1-dodecyl beta-glucosido N-épsilon ligado).

218G2 indica 1-(1'-carboxihexadecyl) beta-D-glucosido.

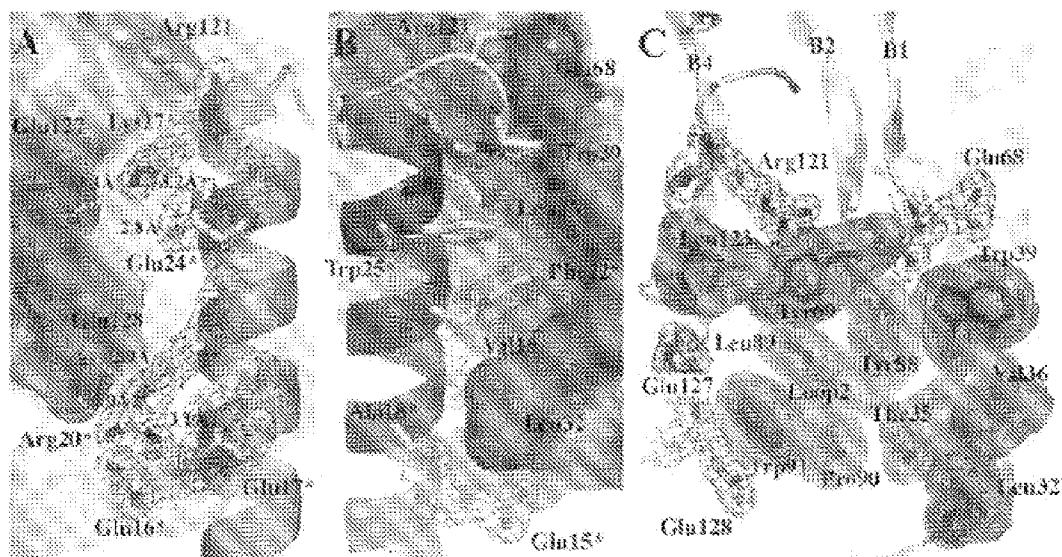
QM es carboxilo y # es amida

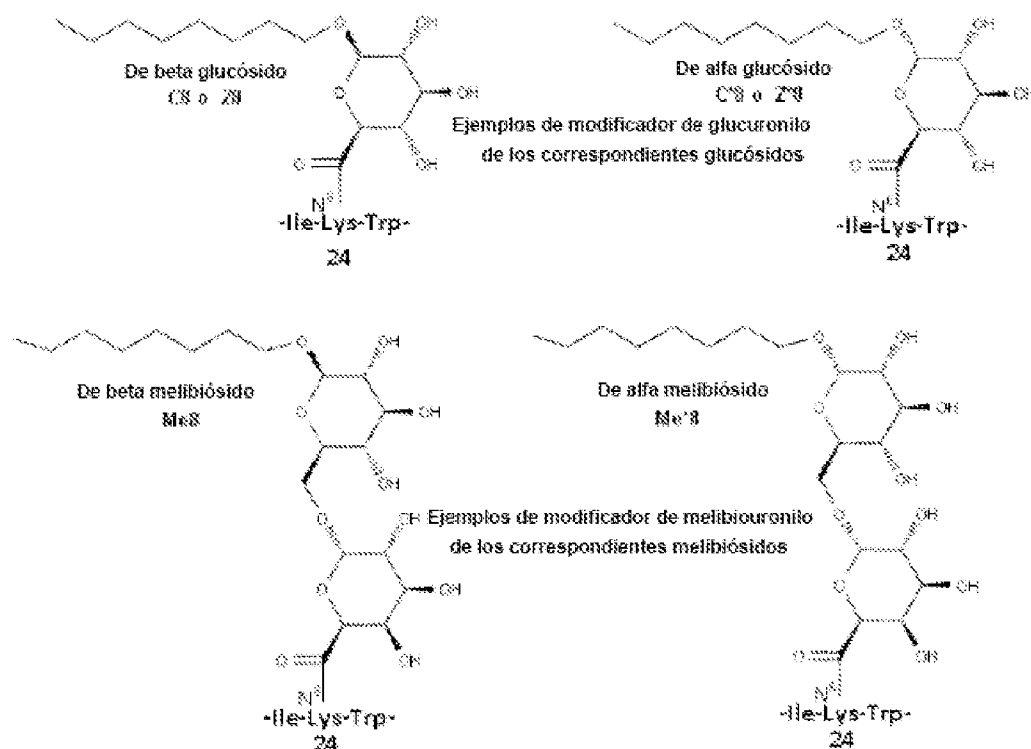
LysS1(Ma 12) es lisina con un espaciado ligado en épsilon, para S1 es lisina ligada en alfa con Met2 ligado en épsilon.

S2 es un conector gamma-Glu como una irregularidad, S3 es un gamma-glu-gamma-glu. PEGa es amino-dPEG4-OH; PEGb, dPEG3-OH.

PEGc es el correspondiente amido dPEG4-NH2 y PEGd es amido dPEG3-NH2.

El par de aminácidos E*, K* separados por 4 residuos indica un enlace lactama de la cadena lateral formado entre los grupos funcionales de la cadena lateral de estos aminácidos.

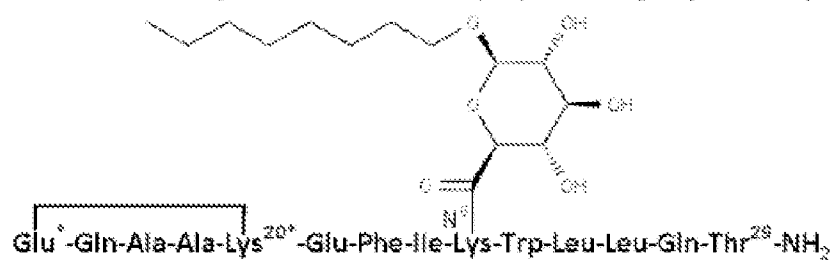




EU A992	600	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(C8)	W	L	L	Q	T	#
EU A1022	630	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me8)	W	L	L	Q	T	#
EU A1109	801	H	Ab	Q	G	T	F	T	S	D	Y	S	K	Y	L	D	E*	Q	A	A	K*	E	F	I	Lys(Me'8)	W	L	L	Q	T	#

FIG. 6

H-His¹-Aib-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr¹⁰-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-



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	#
---------	-----	---	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---	---	---	----	---	---	---	---------	---	---	---	---	---	---

FIG. 7

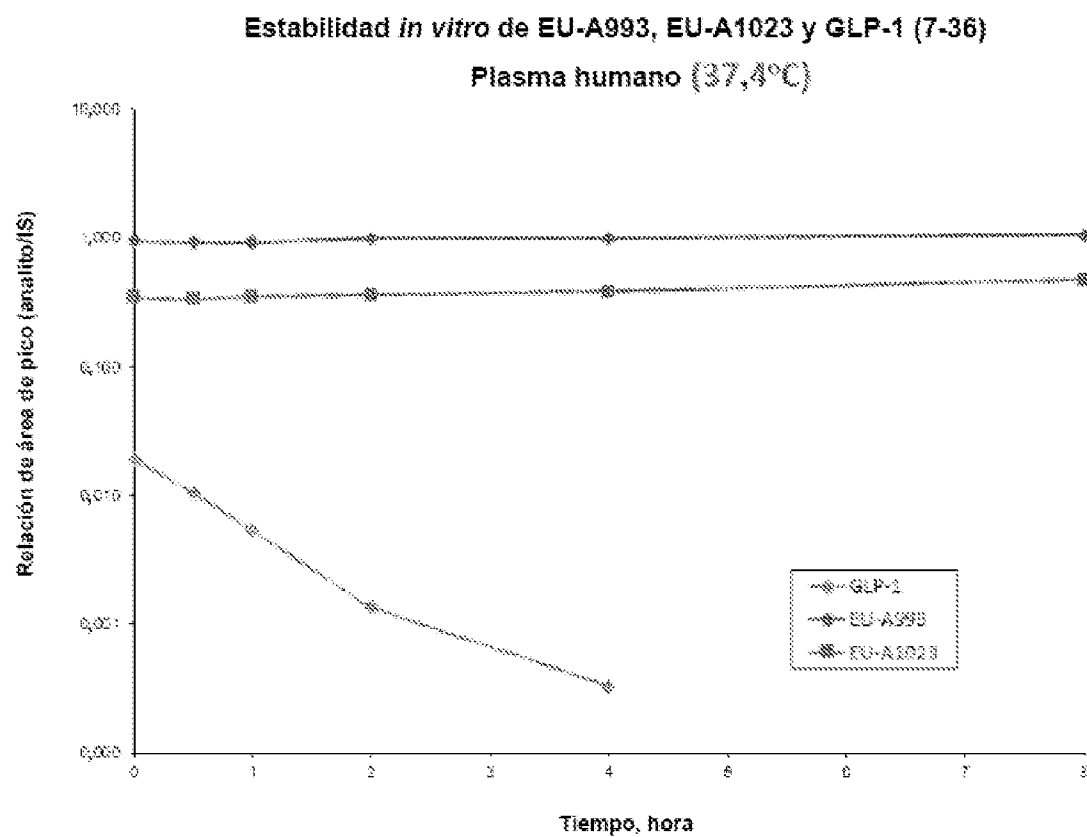


FIG. 8

Respuesta de glucemia - inyecciones SC 0, 7 h
EU-A992, -1167, -1168 en BSA/solución salina al 0,2 % pH 7,4
ratones db/db hembra

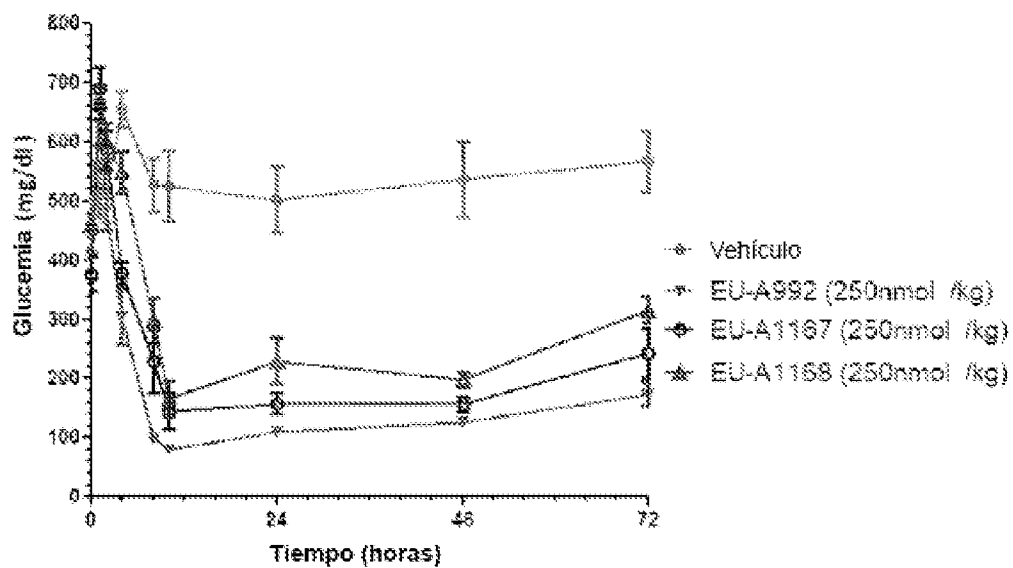


FIG. 9

% de cambio de peso corporal desde el día 0 en tratamiento
ratones C57Bl/6J DIO JAX SP-M06

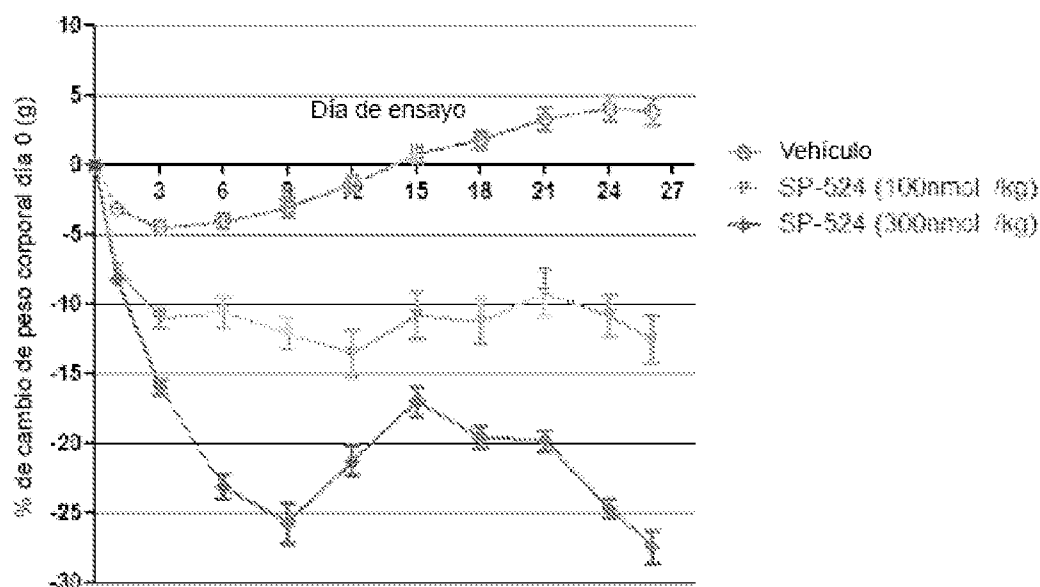


FIG. 10

Delta de masa grasa
C57Bl/6J DIO JAX SP-M06

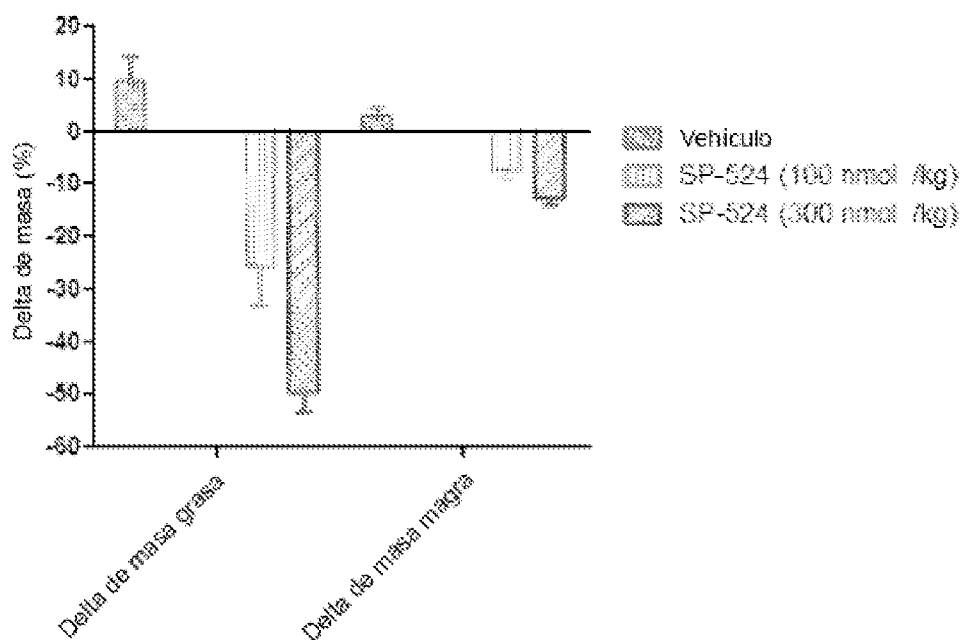
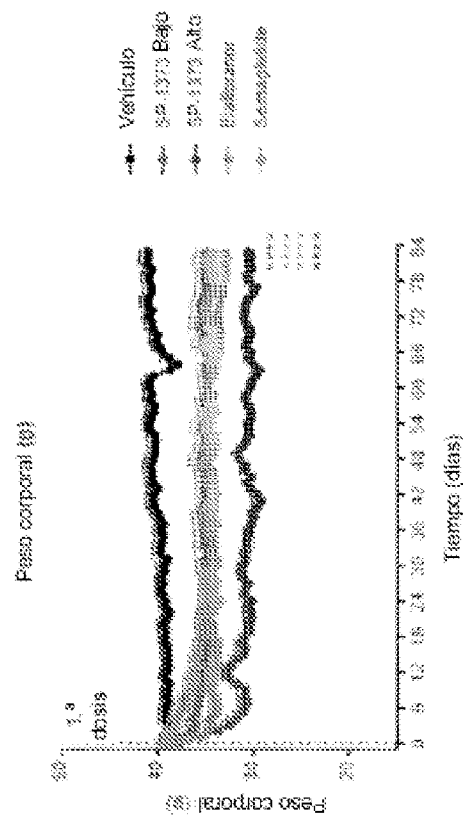


FIG. 11

FIG. 12A



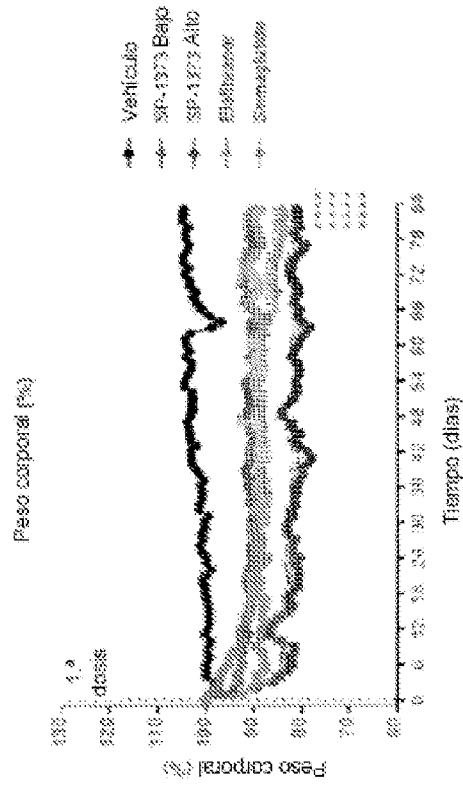
Cambio de peso corporal absoluto registrado en una base diaria.

Datos expresados como media $\pm$ ETM (n = 11-12).

***p<0.0001 frente a vehículo.

ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 12B



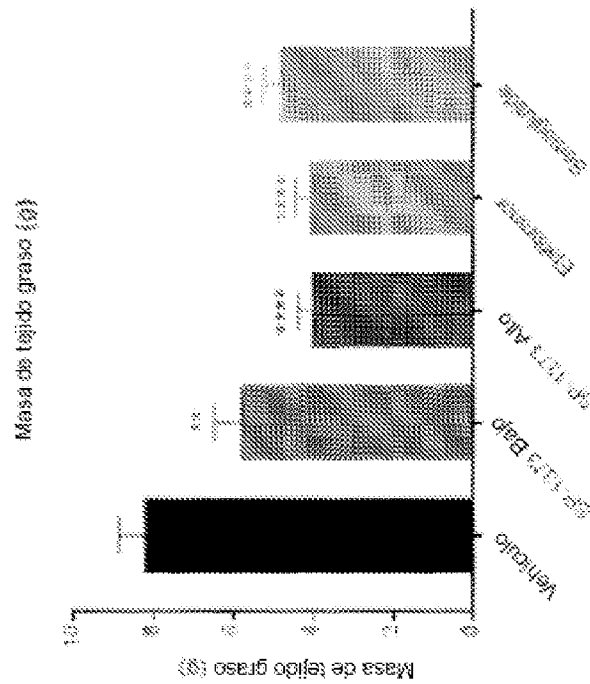
Cambio de peso corporal relativo desde la medida inicial (día inicial 0 = 100 %).

Datos expresados como media $\pm$ ETM (n = 11-12).

***p<0.0001 frente a vehículo.

ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 13A



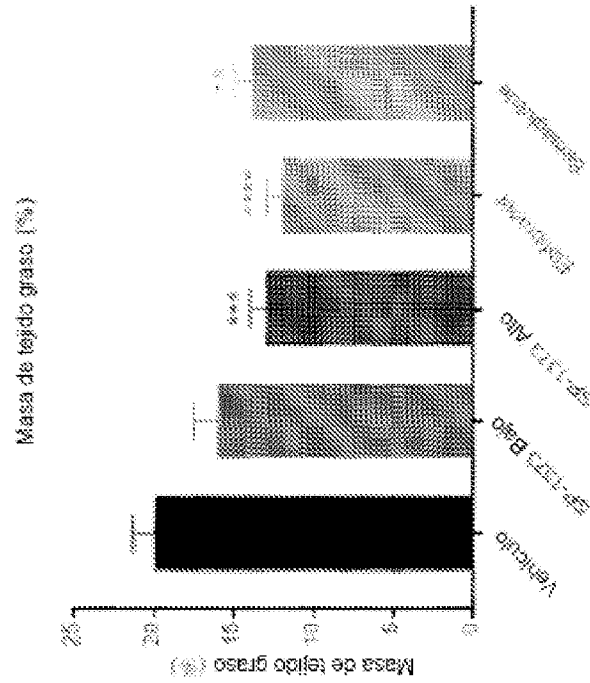
Masa de tejido graso absoluta de todo el cuerpo.

Datos expresados como media $\pm$ ETM (n = 11-12).

p<0,01, *p<0,001 frente a vehículo.

ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 13B



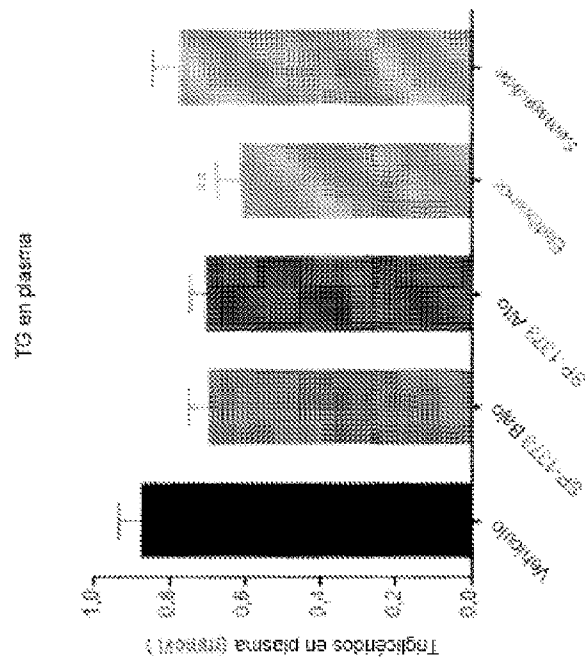
Masa grasa de todo el cuerpo relativa al peso corporal.

Datos expresados como media $\pm$ ETM (n = 11-12).

p<0,01, *p<0,001, ****p<0,0001 frente a vehículo.

ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 14A



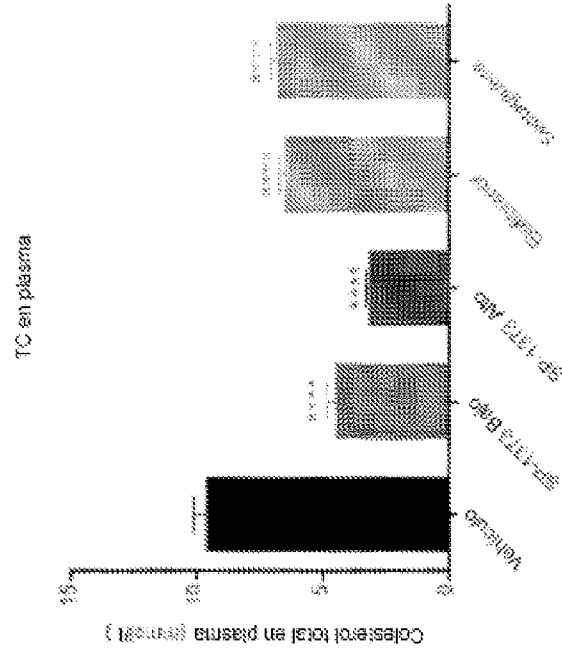
Triglicéridos (TG) en plasma

Datos expresados como media $\pm$ ETM (n = 11-12).

** $p < 0.01$ frente a vehículo.

ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 14B



Colesterol total (TC) en plasma

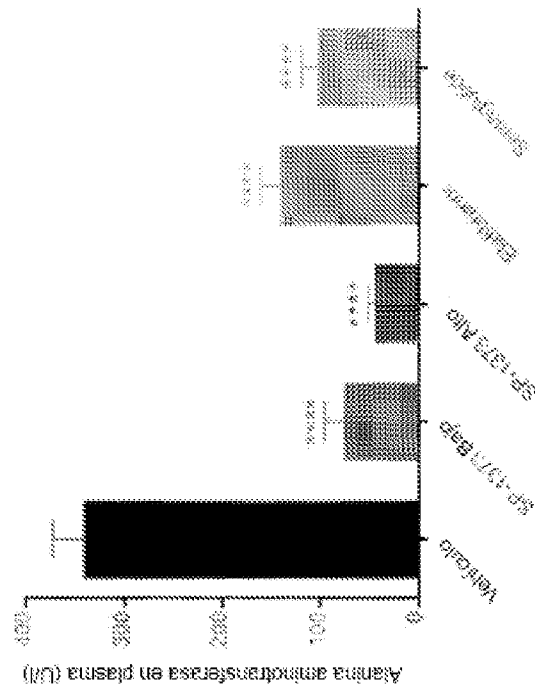
Datos expresados como media $\pm$ ETM (n = 11-12).

*** $p < 0.0001$ frente a vehículo.

ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 15A

ALT en plasma



Alamina transaminasa (ALT) en plasma.

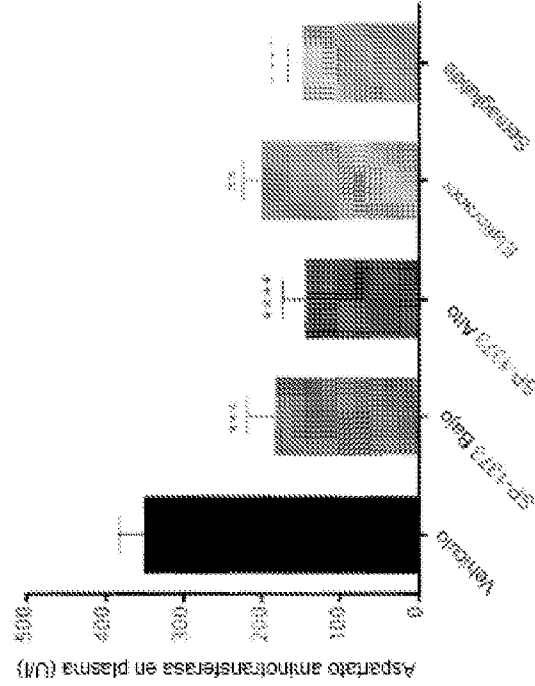
Datos expresados como media $\pm$ ETM (n = 11-12).

****p<0.0001 frente a vehículo.

ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 15B

AST en plasma

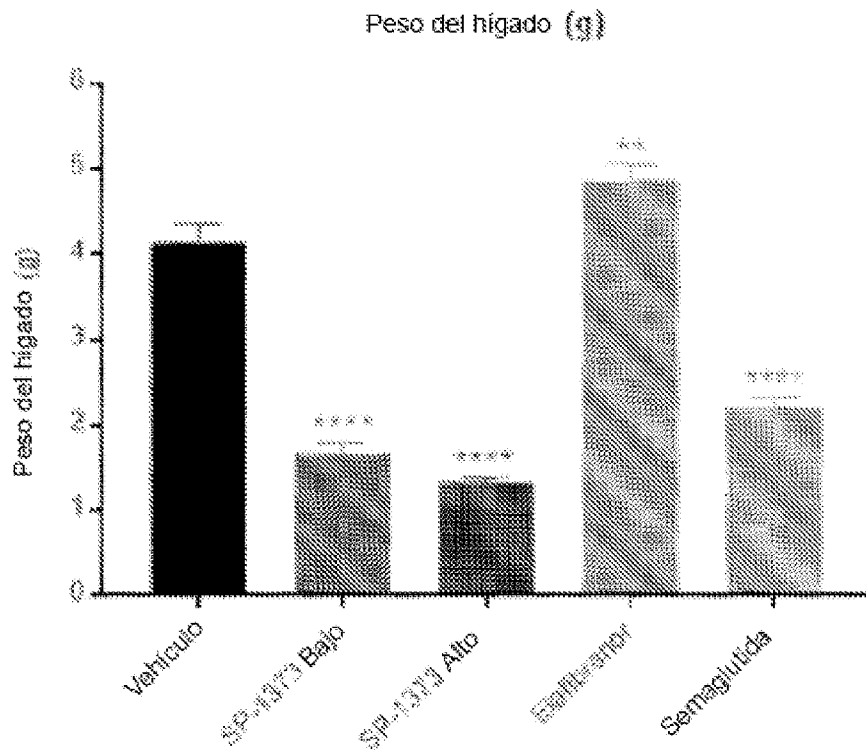


Aspartato transaminasa (AST) en plasma.

Datos expresados como media $\pm$ ETM (n = 11-12).

****p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001 frente a vehículo.

ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

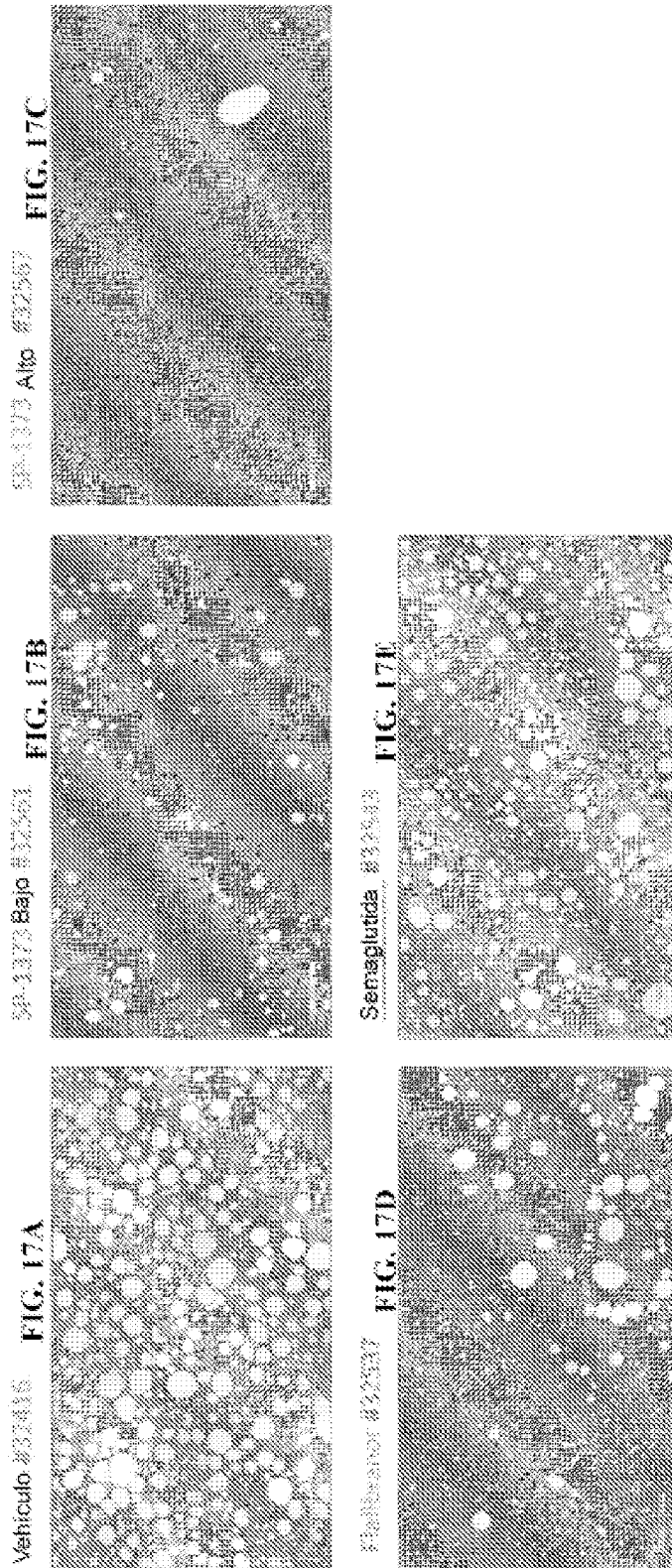


Peso del hígado.

Datos expresados como media + ETM (n = 11-12).

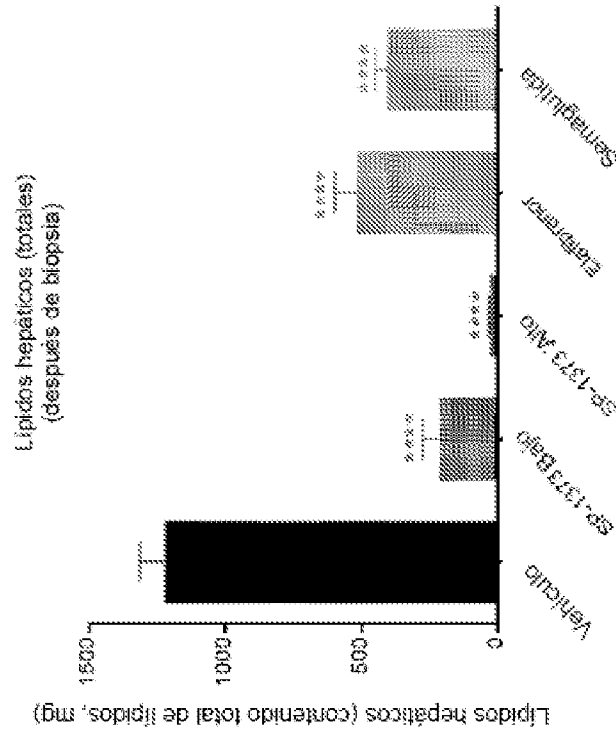
** $P < 0.01$, **** $P < 0.0001$ frente a vehículo. ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 16



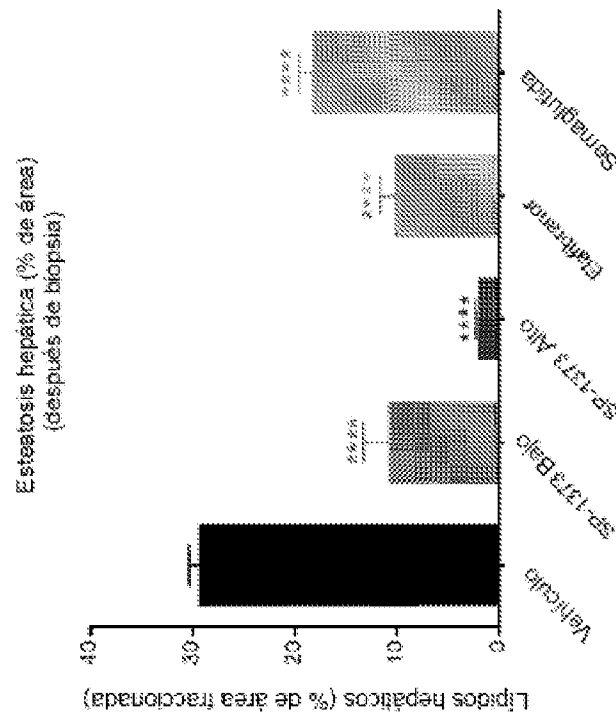
(imágenes representativas de la morfología hepática al final del periodo de tratamiento (aumento 20x, barra de escala = 100 μ m).

FIG. 18B



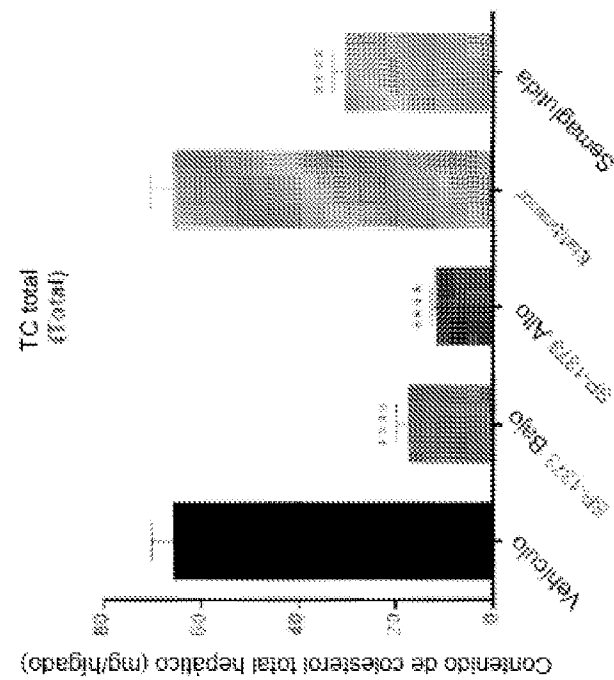
Cuantificación de esteatosis hepática total terminal determinada por morfometría. Datos expresados como media + ETM (n = 11-12 por grupo). ***p < 0,0001 frente a vehículo. ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 18A



Cuantificación de esteatosis relativa terminal determinada por morfometría. Datos expresados como media + ETM (n = 11-12 por grupo). ***p < 0,0001 frente a vehículo. ANOVA unidireccional con ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

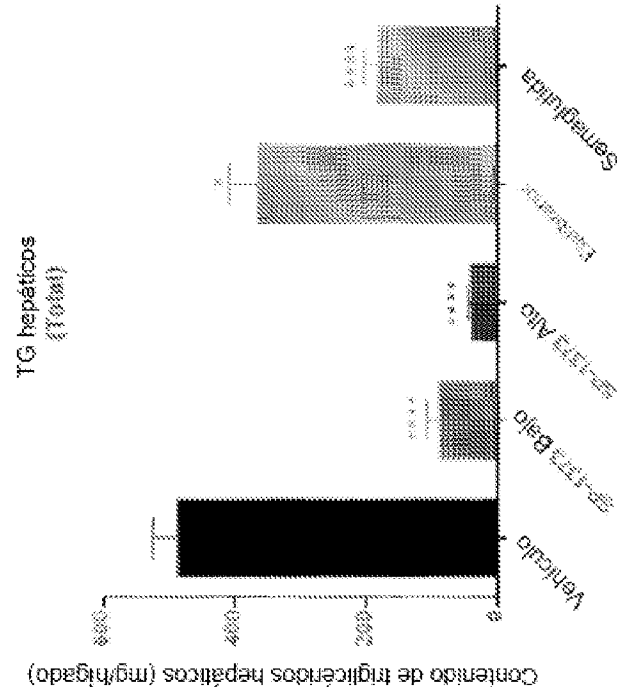
FIG. 19A



Colesterol total (TC) en hígado total.

Datos expresados como media + ETM (n = 11-12).
 *** $p < 0.001$, frente a vehículo. ANOVA unidireccional con
 ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 19B



Triglicéridos hepáticos totales (TG).

Datos expresados como media + ETM (n = 11-12).
 * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, frente a vehículo. ANOVA unidireccional con
 ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

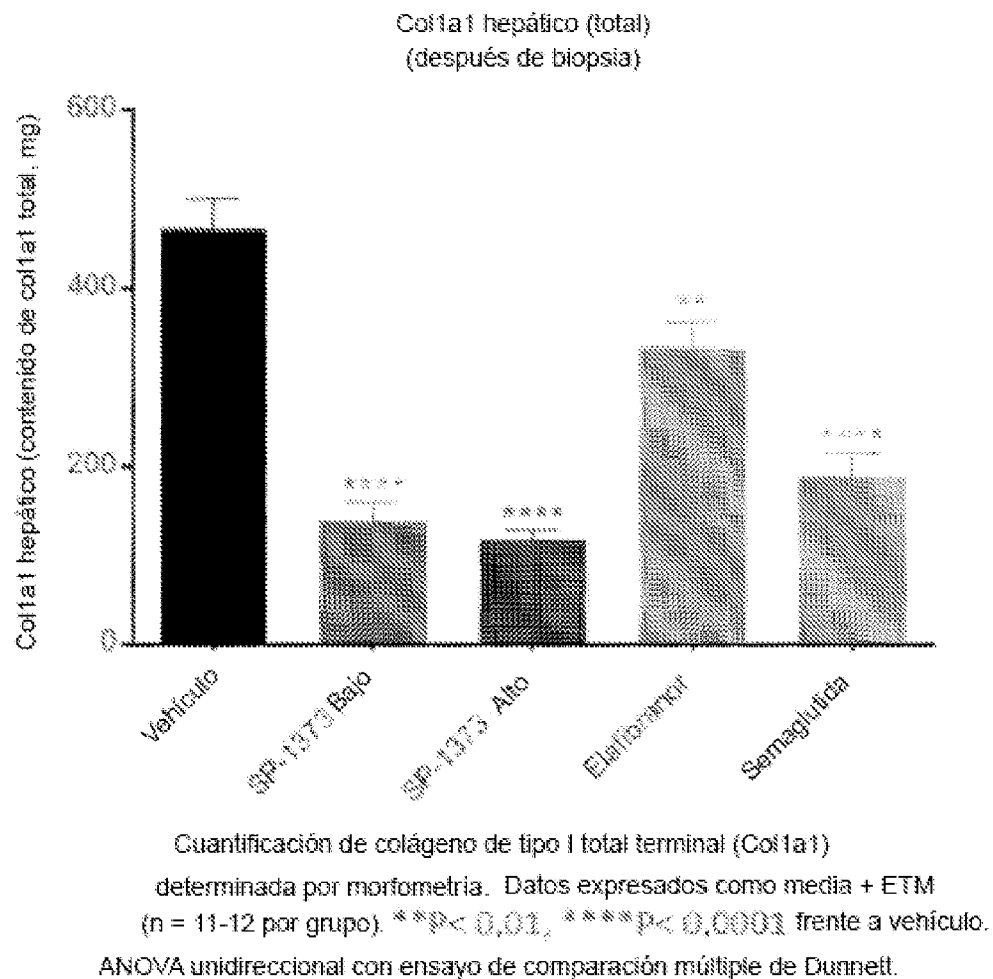
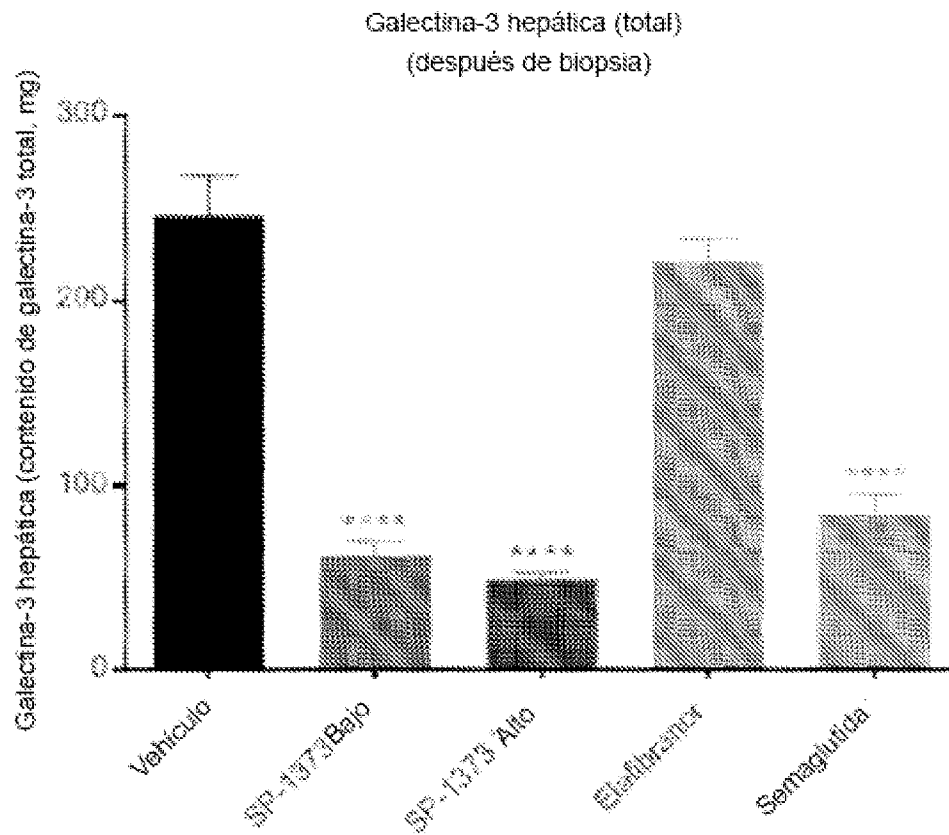


FIG. 20



Cuantificación de galectina-3 (Gal-3) total terminal
determinada por morfometría. Datos expresados como media + ETM
(n = 11-12 por grupo).****P<0,0001 frente a vehículo. ANOVA unidireccional con
ensayo de comparación múltiple de Dunnett.

FIG. 21

FIG. 22A

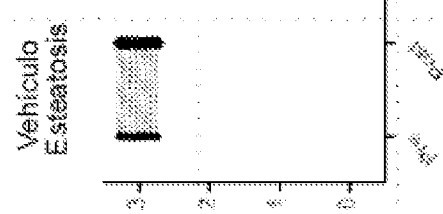


FIG. 22B

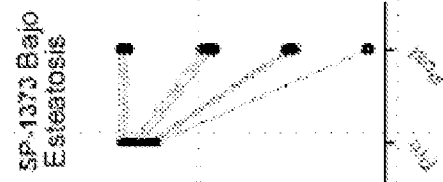


FIG. 22C

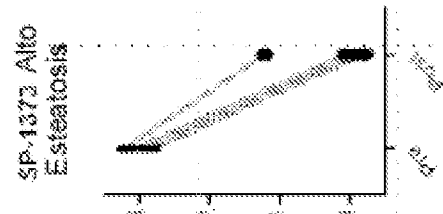


FIG. 22D

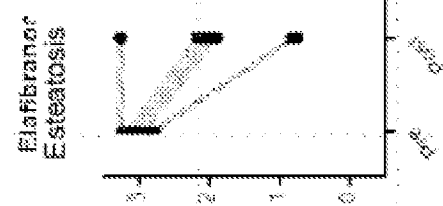


FIG. 22E

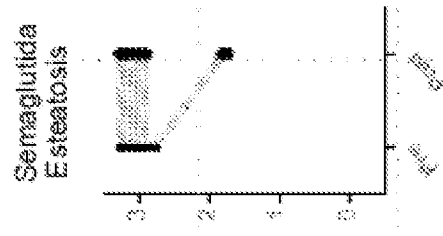


FIG. 23A

Vehículo
Inflamación

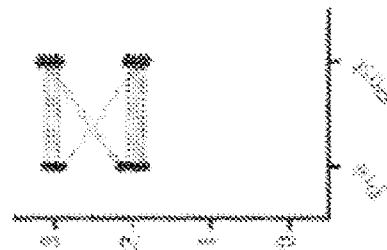


FIG. 23B

SP-4373 Bajo
Inflamación

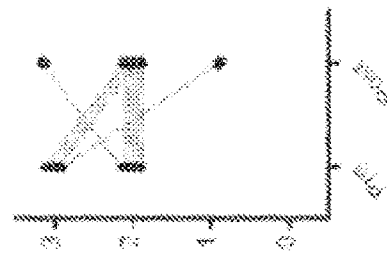


FIG. 23C

SP-4373 Alto
Inflamación

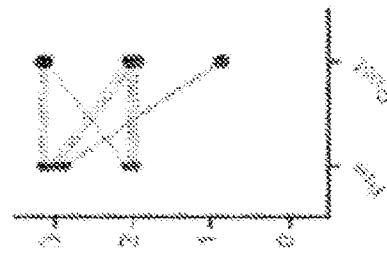


FIG. 23D

Estatinor
Inflamación

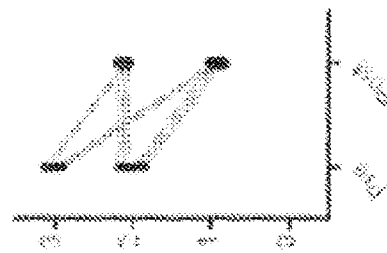


FIG. 23E

Semaglutida
Inflamación

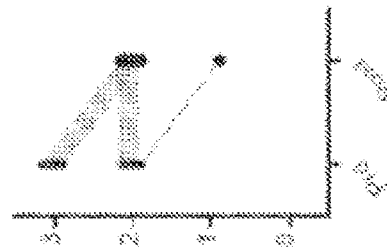


FIG. 24A

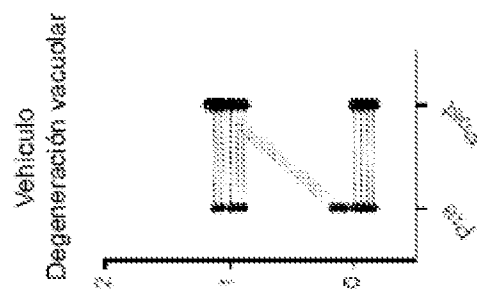


FIG. 24B

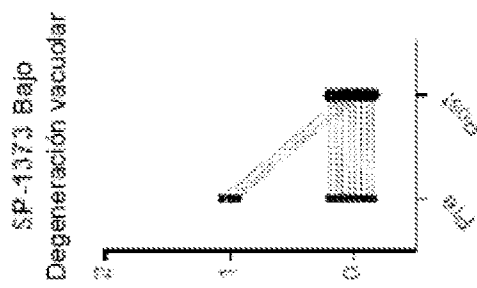


FIG. 24C

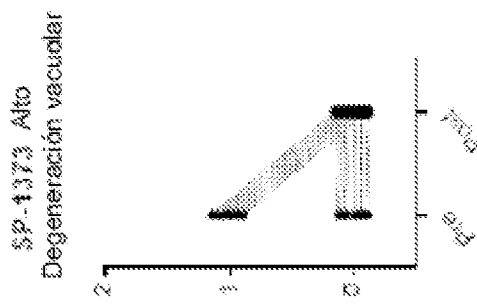


FIG. 24D

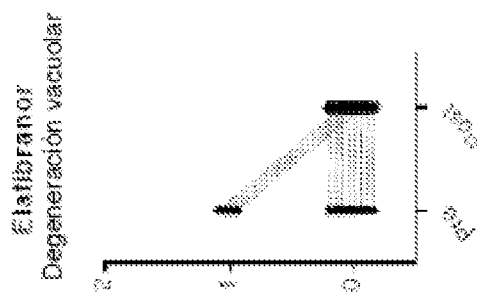


FIG. 24E

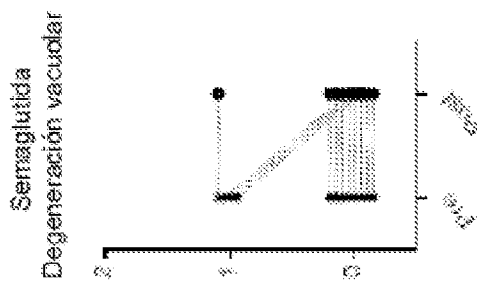


FIG. 25A

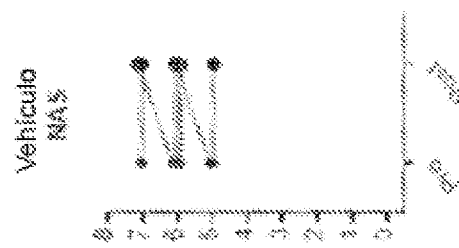


FIG. 25B

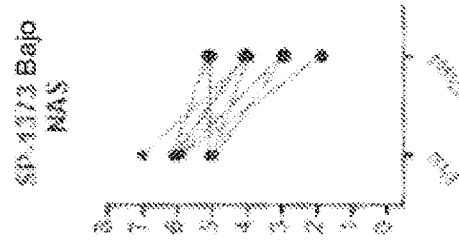


FIG. 25C

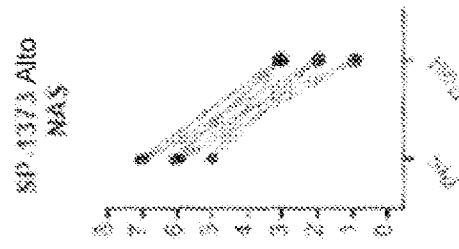


FIG. 25D

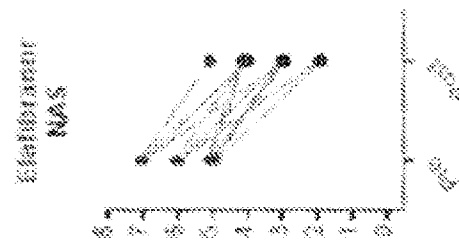


FIG. 25E

