

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 038**

51 Int. Cl.:
C07K 14/75 (2006.01)
A61K 38/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07701338 .1**
96 Fecha de presentación: **23.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1987062**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2008**

54 Título: **PÉPTIDOS Y DERIVADOS PEPTÍDICOS ASÍ COMO COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
23.02.2006 AT 3012006

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.12.2011

73 Titular/es:
**FIBREX MEDICAL RESEARCH & DEVELOPMENT
GMBH
RABENSTEIG 8/3A
1010 WIEN, AT**

72 Inventor/es:
**PETZELBAUER, Peter;
HENNING, Rainer y
REINGRUBER, Sonja**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

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).

ES 2 371 038 T3

DESCRIPCIÓN

Péptidos y derivados peptídicos así como composiciones farmacéuticas que contienen los mismos

La presente invención se refiere a péptidos y derivados peptídicos, a la producción de los mismos así como a su uso para preparar un fármaco terapéutica y/o preventivamente activo y a un fármaco farmacéutico de este tipo.

- 5 El documento EP 1586586 describe el uso de péptidos de la secuencia de la fibrina que poseen efectos antiinflamatorios.

Dicho efecto puede basarse en el hecho de que la fibrina y fragmentos de fibrina generados durante la descomposición de la misma se unen a células endoteliales mediante su extremo neo-N-terminal de la cadena Bbeta y a células del torrente sanguíneo mediante la secuencia de la cadena Aalfa, conduciendo de ese modo a la adhesión y transmigración de estas células al tejido. La pareja de unión de la fibrina y fragmentos de fibrina a las células endoteliales es la proteína cadherina endotelial vascular (VE), que se expresa exclusivamente en la unión adherente entre células endoteliales vecinas. Los péptidos según la invención bloquean esta interacción y de ese modo contrarrestan la transmigración de células sanguíneas. Sin embargo, la defensa natural frente a infecciones por los leucocitos en la sangre no se ve afectada de manera adversa. Por tanto, la composición de los mismos, tales como granulocitos, linfocitos y monocitos, no se ve afectada de modo que se mantiene el proceso de defensa natural.

El fibrinógeno se produce en el hígado y, en esta forma, es biológicamente inactivo y normalmente se proporciona en la sangre a concentraciones de aproximadamente 3 g/l. La escisión proteolítica de la proenzima protrombina da como resultado la formación de trombina, que separa por escisión los fibrinopéptidos A y B del fibrinógeno. De esta forma, el fibrinógeno se transforma en su forma biológicamente activa. Se generan fibrina y productos de escisión de fibrina.

La trombina se forma siempre que se activa la coagulación sanguínea, es decir, con daño al tejido, ya sea de génesis inflamatoria, traumática o degenerativa. La formación de fibrina tal como se media por la trombina es básicamente un proceso protector dirigido a sellar rápidamente cualquier defecto provocado en el sistema vascular. Sin embargo, la formación de fibrina es también un proceso patogénico. La aparición de un trombo de fibrina como causa desencadenante de un infarto de miocardio es uno de los problemas más destacados en medicina humana.

El papel que desempeña la fibrina durante la extravasación de células inflamatorias del torrente sanguíneo al tejido, que, por un lado, es un proceso deseado para la defensa frente a microorganismos patógenos o células tumorales en el tejido pero que, por otro lado, es un proceso que, por sí mismo, induce o prolonga el daño producido en el tejido, no se ha examinado hasta la fecha en absoluto o no en un grado suficiente. La fibrina se une a células endoteliales mediante su extremo neo-N-terminal de Bbeta por medio de la secuencia a Bbeta y a células del torrente sanguíneo por medio de la secuencia Aalfa, conduciendo de ese modo a la adhesión y transmigración de células al tejido.

Mediante el mecanismo descrito anteriormente, los péptidos o proteínas según la invención pueden impedir la adhesión de células del torrente sanguíneo a células endoteliales de la pared vascular y/o su transmigración posterior de la sangre al tejido.

El documento WO9216221 describe polipéptidos que se unen covalentemente a polímeros de cadena larga, como por ejemplo metoxi-polietilenglicol (PEG). La unión de polipéptidos a tales polímeros da como resultado frecuentemente una prolongación de la semivida biológica de estos polipéptidos y retrasa su excreción renal. Puede encontrarse un resumen de estas propiedades en Davis *et al.*, *Polymeric Materials Pharmaceuticals for Biomedical Use*, págs. 441-451 (1980). La adición de grupos PEG ejerce este efecto de un modo proporcional al peso molecular del péptido PEGilado, ya que, hasta un cierto tamaño de la molécula, la tasa de filtración glomerular es inversamente proporcional al peso molecular.

El documento WO2004/101600 describe también nuevos compuestos modificados con poli(etilenglicol) y su uso, en particular con énfasis en péptidos modificados que activan el receptor de eritropoyetina.

Ejemplos adicionales para la modificación covalente de péptidos y proteínas con residuos de PEG son interleucinas (Knauf *et al.*, *J. Biol Chem.* 1988, 263, 15064; Tsutumi *et al.*, *J. Controlled Release* 1995, 33, 447), interferones (Kita *et al.*, *Drug Delivery Res.* 1990, 6 157), catalasa (Abuchowski *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1997, 252, 3582). Puede encontrarse una revisión de la técnica anterior en Reddy, *Ann. of Pharmacotherapy*, 2000, 34, 915.

Una semivida biológica prolongada es ventajosa para diversos usos terapéuticos de péptidos. Esto es en particular cierto en casos de enfermedades crónicas en las que está indicada la administración del agente activo a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Con tales indicaciones, esto puede mejorar el cumplimiento del paciente, ya que la aplicación del agente activo una vez al día por ejemplo se aceptará más fácilmente que una infusión continua. Además de aumentar la masa molecular mediante modificación covalente, puede obtenerse una prolongación de la persistencia de los polipéptidos modificándolos de tal manera que se impida su degradación por enzimas proteolíticas (por ejemplo, exo o endoproteasas o peptidasas).

Usando diversos ejemplos, se ha mostrado que es necesario adaptar la modificación apropiada para cada péptido de modo que se impida una influencia significativa sobre el efecto farmacodinámico en comparación con el péptido no modificado. En este contexto, puede hacerse referencia a lo siguiente: calcitonina (Lee *et al.* Pharm. Res. 1999, 16, 813), hormona liberadora de hormona de crecimiento (Esposito *et al.*, Advanced Drug Delivery Reviews, 2003, 55, 1279), péptido 1 similar al glucagón (Lee *et al.*, Bioconjugate Res. 2005, 16, 377), así como el antagonista del receptor de hormona de crecimiento Pegvisomant (Ross *et al.*, J. Clin. Endocrin. Metab. 2001, 86, 1716). Las revisiones de Caliceti y Veronese (Adv. Drug Deliv. Rev. 2003, 55 1261) y de Harris y Chess (Nature Rev. Drug Discovery 2003, 2, 214) comentan que en el caso de diseñar conjugados de péptido o proteína-PEG, es necesario tener en cuenta la estructura de la sustancia original, el peso molecular del péptido y el polímero, el número de cadenas de polímero conjugadas así como la química del ligador, de modo que se obtenga un conjugado de péptido-PEG eficaz.

Sorprendentemente, se ha encontrado que péptidos derivados de la cadena del fragmento de fibrina Bbeta(15-42), en el que uno o varios aminoácidos de la secuencia de fibrina natural se han sustituido por otros aminoácidos, así como derivados modificados en el extremo C-terminal de la secuencia peptídica, tienen también fuertes efectos antiinflamatorios. Lo mismo se aplica a péptidos y derivados peptídicos cuya modificación impide su destrucción por proteasas o peptidasas, así como a conjugados de péptido-PEG derivados de la secuencia básica del fragmento de fibrina Bbeta(15-42).

Por tanto, la invención se refiere a péptidos modificados que se derivan de la cadena del fragmento de fibrina Bbeta(15-42) y en los que uno o varios de los aminoácidos de la secuencia se han sustituido por peptidomiméticos o aminoácidos codificados genéticamente o no codificados genéticamente. Pueden existir como péptidos libres o como derivado C-terminal y/o estar unidos a un polímero de polietilenglicol (PEG), y tienen efectos antiinflamatorios y/o de estabilización del endotelio. Por ejemplo, los ésteres o las amidas pueden tenerse en cuenta como derivados C-terminales.

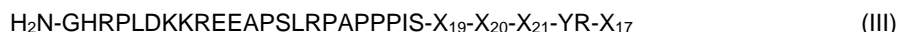
La invención se refiere a péptidos y derivados peptídicos de la siguiente fórmula general II,



en la que X_{17} indica NR_2R_3 , siendo R_2 y R_3 idénticos o diferentes y siendo hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), o un residuo $\text{C}(\text{NR}_2\text{R}_3)\text{-(S-succinimido)-(PEG}_{5-40\text{K}})$, estando unido el residuo de succinimida mediante el átomo de C 3 al átomo de azufre del residuo de cisteína,

así como a las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

Una materia lo más altamente preferida de la invención son derivados peptídicos de fórmula (III),



en la que dos de los residuos X_{19} , X_{20} y X_{21} son cada uno un residuo de glicina y el restante es un residuo $\text{C-(S-succinimido)-(PEG}_{5-40\text{K}})$, estando unido el residuo de succinimido al átomo de azufre del residuo de cisteína mediante el átomo de C 3,

y en la que X_{17} indica NR_2R_3 , siendo R_2 y R_3 idénticos o diferentes y siendo hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$),

así como las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

Además, una materia lo más altamente preferida de la invención son derivados peptídicos de fórmula (III),



en la que dos de los residuos X_{19} , X_{20} y X_{21} son cada uno un residuo de glicina y el restante es un residuo $\text{K-(PEG}_{5-40\text{K}})$, estando unido el residuo de PEG mediante el átomo de nitrógeno en la cadena lateral del residuo de lisina, y en la que

X_{17} indica NR_2R_3 , siendo R_2 y R_3 idénticos o diferentes y siendo hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), así como las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

En las fórmulas anteriores II y III, las siguientes letras representan residuos de aminoácido según la notación general para proteínas y péptidos: fenilalanina es F, leucina es L, isoleucina es I, metionina es M, valina es V, serina es S, prolina es P, treonina es T, alanina es A, tirosina es Y, histidina es H, glutamina es Q, asparagina es N, lisina es K, ácido aspártico es D, ácido glutámico es E, cisteína es C; triptófano es W, arginina es R, glicina es G.

Los residuos de aminoácido en los compuestos de fórmula I pueden estar presentes o bien en su configuración D o bien en su configuración L.

El término péptido se refiere a un polímero de estos aminoácidos, que están unidos mediante un enlace amida.

"Fisiológicamente aceptable" significa que las sales se forman con ácidos o bases cuya adición no tiene efectos no deseados cuando se usan para seres humanos. Son preferibles sales con ácidos o bases cuyo uso se enumera para uso con animales de sangre caliente, en particular seres humanos, en la farmacopea estadounidense o cualquier otra farmacopea generalmente reconocida.

- 5 PEG representa un residuo de polietilenglicol que tiene un peso molecular de entre 5.000 y 60.000 Dalton, siendo este peso molecular el máximo de una distribución de peso molecular, de modo que los componentes individuales de la mezcla pueden tener un peso molecular superior o inferior.

La invención describe además procedimientos para la producción de los péptidos y derivados peptídicos de fórmula general (II), caracterizados porque, o bien

- 10 (A) el primer aminoácido en el extremo C-terminal de la secuencia respectiva se une a una resina polimérica mediante un espaciador escindible adecuado, los aminoácidos posteriores, que contienen opcionalmente grupos protectores adecuados para grupos funcionales, se unen paso a paso según métodos conocidos en la técnica, el péptido acabado se separa por escisión de la resina polimérica según métodos adecuados conocidos en la técnica, los grupos protectores, si están presentes, se separan por escisión mediante métodos adecuados y el péptido o
15 derivado peptídico se purifica según métodos adecuados, o

(B) un grupo PEG que tiene un peso molecular deseado se une a una resina polimérica mediante un espaciador adecuado, el primer aminoácido en el extremo N-terminal del péptido se une usando métodos adecuados, siendo las etapas restantes las mismas que se describen en (A), o

- 20 (C) un residuo de lisina, que contiene un grupo protector adecuado en el grupo ϵ -amino, se une a una resina polimérica adecuada mediante un espaciador adecuado usando métodos adecuados, la cadena peptídica se sintetiza tal como se describe en (A), tras la escisión de la resina polimérica y la purificación, si es necesario, el grupo protector en el grupo ϵ -amino se separa por escisión usando métodos adecuados, un grupo PEG que tiene un peso molecular deseado se une al grupo ϵ -amino usando un reactivo activado adecuado, los grupos protectores opcionalmente restantes se separan por escisión y el producto final se purifica usando métodos adecuados, o bien

- 25 (D) un péptido que contiene un residuo de cisteína se hace reaccionar con una PEG-maleimida para formar compuestos de fórmula (III).

Se describen etapas de procesamiento adecuadas tras (A), (B) o (C) así como reactivos adecuados por ejemplo en el documento en el documento WO 2004/101600.

- 30 Las realizaciones de las etapas de procesamiento respectivas no son nuevas *per se* y estarán claras para un especialista experimentado en el campo de síntesis orgánica.

Los procedimientos para unir un residuo de PEG a una cadena peptídica los conocerá el experto en la técnica. Por ejemplo, puede hacerse reaccionar un residuo de cisteína (C) con PEG-maleimida, dando como resultado un residuo de succinimida como espaciador para el residuo Z. Una posibilidad adicional es hacer reaccionar un residuo carboxilo C-terminal opcionalmente activado con un residuo de PEG sustituido con aminoalquilo. Una posibilidad
35 adicional es la introducción de un residuo de PEG haciendo reaccionar un residuo de PEG sustituido con aldehído con la función ϵ -amino de un residuo de lisina. Pueden obtenerse por ejemplo reactivos de PEG activados que tienen grupos reactivos y espaciadores adecuados de NOF Corporation (Tokio, Japón).

- 40 Las sustancias según la invención y el uso de las sustancias según la invención para la producción de un fármaco farmacéutico son de particular significación para la producción de un fármaco farmacéutico para la terapia de enfermedades que resultan del efecto de daño tisular de glóbulos blancos, o en las que la integridad e integridad fisiológica completa de la capa de células endoteliales que reviste los vasos sanguíneos se ve alterada.

- 45 Las enfermedades que pertenecen a este grupo son las relacionadas con autoinmunidad, como por ejemplo colagenosis, enfermedades reumáticas, enfermedades inflamatorias del intestino como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, psoriasis y artritis reumatoide psoriásica, y enfermedades post/parainfecciosas así como enfermedades provocadas por una reacción de injerto contra huésped. Tiene lugar un efecto de curación ya que este fármaco médico bloquea la migración de los glóbulos blancos al tejido. Por tanto, los glóbulos blancos permanecen en el torrente sanguíneo y no pueden provocar un efecto autorreactivo perjudicial para el tejido. Este efecto de las sustancias de la invención es además importante para el tratamiento de estados de choque, en particular en caso de choque séptico desencadenado por infección con patógenos bacterianos gram-positivos o
50 gram-negativos así como infecciones virales y choque hemorrágico provocado por fuerte pérdida de sangre debida a lesiones graves o infecciones virales o bacterianas.

Las sustancias de la invención pueden usarse generalmente en situaciones que pueden describirse con las expresiones "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)", "síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)" e insuficiencia orgánica o multiorgánica, respectivamente.

- 55 Con un fármaco farmacéutico para la terapia y/o prevención de reacciones de rechazo de trasplantes de órganos,

hay un efecto de curación ya que este fármaco farmacéutico impide la migración de glóbulos blancos del torrente sanguíneo al órgano del donante, y por tanto el órgano del donante no puede destruirse por ejemplo por linfocitos autorreactivos.

5 Con un fármaco farmacéutico para la terapia y/o prevención de la arteriosclerosis, hay un efecto de curación y/o preventivo ya que este fármaco farmacéutico bloquea la migración de linfocitos y monocitos a la pared del tejido y por tanto la activación de las células de la pared del tejido. Por tanto, se minimiza o detiene el progreso de la arteriosclerosis, se inhibe la aparición de la placa arteriosclerótica resultante de la misma, provocando que la arteriosclerosis retroceda.

10 Con un fármaco farmacéutico para la terapia y/o la prevención del traumatismo por reperfusión tras volver a suministrar sangre inducido quirúrgica o farmacéuticamente, por ejemplo tras intervención coronaria percutánea, accidente cerebrovascular, cirugía de vasos, cirugía de derivación cardíaca y trasplantes de órganos, hay un efecto de curación y/o preventivo ya que este fármaco farmacéutico inhibe la migración de linfocitos, neutrófilos y monocitos a la pared del vaso. El traumatismo por reperfusión está provocado por una falta de oxígeno/acidosis de las células del vaso al volver a suministrar sangre, que conduce a su activación y/o daño. Debido a esto, los
15 linfocitos, neutrófilos y monocitos se adhieren a la pared del vaso y migran a la misma. El bloqueo de la adherencia y migración de linfocitos, neutrófilos y monocitos en la pared del vaso provoca la supresión de daño inducido por hipoxia/acidosis, sin que la posterior reacción inflamatoria provoque un daño permanente al vaso. El efecto de estabilización del endotelio de los compuestos de la invención previene además la formación de edemas así como cualquiera daño adicional a los órganos que irrigan los vasos sanguíneos respectivos.

20 Con un fármaco farmacéutico para la terapia y/o la prevención de arteriosclerosis como consecuencia de enfermedades metabólicas o el proceso de envejecimiento, hay un efecto de curación y/o preventivo ya que este fármaco farmacéutico inhibe la migración de linfocitos, neutrófilos y monocitos a la pared del vaso, inhibiendo así la aparición de una placa arteriosclerótica resultante de la misma.

25 El fármaco farmacéutico según la invención puede usarse también para el transporte de otro fármaco. El fármaco de la invención se une específicamente a una molécula de superficie en células endoteliales. Por tanto, pueden suministrarse fármacos unidos al mismo a células endoteliales en altas concentraciones sin ningún peligro de que tengan efectos secundarios en otros sitios. Un ejemplo que puede citarse en el presente documento es el uso de sustancias que inhiben la división de células, que, específicamente llevado a células endoteliales, puede tener un efecto antiangiogénico. Esto ocasiona un efecto de curación en pacientes con tumores, ya que se bloquea el
30 crecimiento tumoral impidiendo la proliferación de células endoteliales e impidiendo así la neoangiogénesis. Los compuestos de la invención por sí mismos pueden desarrollar también un efecto antiangiogénico ya que, debido a su efecto de estabilización del endotelio, impiden que las células endoteliales cambien a un fenotipo proliferativo y por tanto impiden la formación de nuevos vasos sanguíneos capilares. Por tanto, son por sí mismos adecuados para el tratamiento de toda clase de enfermedades tumorales así como para la prevención y/o el tratamiento de
35 metástasis tumorales.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) junto con adyuvantes y aditivos farmacéuticos pueden formularse en preparaciones farmacéuticas que también son una materia de la presente invención. Con el fin de preparar tales formulaciones, se mezcla una dosis terapéuticamente eficaz del péptido o derivado peptídico con diluyentes, estabilizadores, solubilizantes, adyuvantes de emulsificación, adyuvantes o portadores farmacéuticamente
40 aceptables y se llevan a su forma terapéutica adecuada. Tales preparaciones, por ejemplo, contienen una dilución de diversos tampones (por ejemplo Tris-HCl, acetato, fosfato) de diferente pH y fuerza iónica, detergentes y solubilizantes (por ejemplo Tween 80, polisorbato 80), antioxidantes (por ejemplo ácido ascórbico) y cargas (por ejemplo lactosa, manitol). Estas formulaciones pueden influir en la disponibilidad biológica y el comportamiento metabólico de los agentes activos.

45 Las preparaciones farmacéuticas según la invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral (por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía intravenosa o por vía subcutánea), por vía transdérmica o en un implante erosionable de un polímero biológicamente degradable adecuado (por ejemplo, polilactato o poliglicolato).

El efecto biológico y la aplicabilidad para el uso reivindicado de los compuestos de la invención puede determinarse por ejemplo en un ensayo en el que un cultivo de células endoteliales de cordón umbilical humano se examina
50 microscópicamente tras su estimulación con la proteína II de nudo disulfuro N-terminal ("*N-terminal disulfide knot protein II*") (NDSK-II) o con trombina. La estimulación de células endoteliales provoca la formación de huecos entre las células en una capa de células densamente empaquetadas. El tratamiento con los compuestos de la invención puede prevenir la formación de estos huecos, y cierra satisfactoriamente los huecos que ya se han formado. Este efecto es predicativo del efecto protector sobre el endotelio que los compuestos de la invención tienen en todo el organismo. Los compuestos de la invención tienen un efecto en el intervalo de concentraciones de desde 0,01 nM hasta 1 mM, preferiblemente en el intervalo de desde 1 nM hasta 0,1 mM en la disolución de baño de células.
55

La eficacia *in vivo* puede establecerse por ejemplo usando un modelo de pulmonía aguda en un roedor. Para esto, el tratamiento del animal y la administración de la sustancia se llevan a cabo tal como se describen en el ejemplo 7 más adelante. Los compuestos de la invención muestran un efecto a una dosis que oscila entre 0,001 mg/kg de

peso corporal y 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a una dosis que oscila entre 0,1 mg/kg y 50 mg/kg.

- Una posibilidad adicional para establecer el efecto biológico *in vivo* es la reducción o supresión completa de la mortalidad debida a una infección con bacterias o virus hemolíticos. Para este fin, se infectan ratones, tal como se describe en el ejemplo 8, con una dosis de virus del Dengue, muriendo el 50% de los animales en el plazo de un periodo de 5-20 días tras la infección. Los compuestos de la invención ocasionan una reducción de esta mortalidad a una dosis que oscila entre 0,001 y 500 mg/kg de peso corporal, preferiblemente a una dosis que oscila entre 0,1 y 50 mg/g de peso corporal.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitarse a los ejemplos.

Preparación y purificación general de péptidos según la invención

- La preparación y purificación de los derivados peptídicos anteriores tiene lugar generalmente mediante la estrategia FMOC sobre soportes de resina lábil a ácido usando un sintetizador de péptidos discontinuo disponible comercialmente tal como se describe también en la bibliografía (por ejemplo "solid phase peptide synthesis - A practical approach" por E. Atherton, R.C. Sheppard, Oxford University press 1959). Se usan derivados protegidos con N-alfa-FMOC, cuyas cadenas laterales funcionales están protegidas por grupos protectores sensibles a ácido, como componentes de aminoácido. A menos que se establezca lo contrario, la purificación se lleva a cabo por medio de cromatografía RP usando un gradiente de agua/acetonitrilo y TFA al 0,1% como reactivo de par iónico.

Ejemplo 1

Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Ile-Ser-Gly-Gly-Gly-Tyr-Arg-NH₂

- Se transfieren 100 mg de Tentagel-S-RAM (Rapp-Polymere) a una carga de 0,24 mmol/g a un dispositivo de síntesis de péptidos disponible comercialmente (PSMM(Shimadzu)), en el que se construye la secuencia peptídica paso a paso según el método de carbodiimida/HOBt.

- Se activan previamente los derivados de FMOC-aminoácido añadiendo un exceso equimolar de 5 veces de diisopropil-carbodiimida (DIC), diisopropil-etilamina (DIPEA) e hidroxibenzotriazol (HOBt) y, tras su transferencia al recipiente de reacción, se mezclan con el soporte de resina durante 30 minutos. Se llevan a cabo las etapas de lavado mediante 5 adiciones de 900 µl de DMF y mezclado concienzudo durante 1 minuto. Se llevan a cabo las etapas de escisión mediante la adición de 3 x 900 µl de piperidina al 30% en DMF y mezclado concienzudo durante 4 minutos.

- La eliminación de las disoluciones de lavado y reacción individuales se efectúa forzando las disoluciones a través de la frita inferior del recipiente de reacción.

Se emplean los derivados de aminoácido FMOC-Ala, FMOC-Arg(Pbf), FMOC-Asp, FMOC-Gly, FMOC-His(Trt), FMOC-Ile, FMOC-Leu, FMOC-Lys(BOC), FMOC-Pro, FMOC-Ser(tBu) y FMOC-Tyr(tBu) (Orpegen).

- Cuando se completa la síntesis, se seca la resina peptídica. Posteriormente, se separa por escisión la amida peptídica mediante tratamiento con ácido trifluoroacético/TIS/EDT/agua (vol. de 95:2:2:1) durante 2 horas a temperatura ambiente. Por medio de filtración, concentración de la disolución y precipitación mediante la adición de dietil éter helado, se obtiene el producto bruto (75 mg) como un sólido.

- Se purifica el péptido mediante RP-HPLC en Kromasil RP-18 250-20, 10 µm en TFA al 0,1% con un gradiente de 5 en acetonitrilo al 60% en 40 minutos a una velocidad de flujo de 12 ml/min. y evaluación del eluato por medio de un detector UV a 215 nm. Se determina la pureza de las fracciones individuales mediante RP-HPLC anal. y espectrometría de masas. Tras la combinación de las fracciones purificadas y liofilización, se obtienen 48 mg de producto puro Maldi-TOF, 3036,6 m/z (m.i.).

Ejemplo 2

Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Ile-Ser-Gly-Gly-Gly-Tyr-Arg-Cys-(S-succinimida-PEG_{20K})-OH

- Se sintetizó el péptido monomérico como en el ejemplo 1, usándose Tentagel (Rapp Polymere) como soporte de resina en este caso con FMOC-Cys(Trt) como primer aminoácido.

Tras la escisión y purificación del péptido, se lleva a cabo la reacción con un exceso molar de 2 a 8 veces de maleinimido-PEG_{20K}. Tras la recuperación, se lleva a cabo la purificación en Kromasil RP-18, y se confirma la identidad del producto por medio de RP-HPLC analítica y MALDI-EM.

Ejemplo 3

Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Pro-Ile-Ser-Gly-Gly-Tyr-Arg-Cys-(S-succinimido-PEG_{20K})-amida

- 5 Se transfieren 100 mg de Tentagel-S-RAM (Rapp-Polymere) a una carga de 0,24 mmol/g a un dispositivo de síntesis de péptidos disponible comercialmente (PSMM(Shimadzu)), en el que se construye la secuencia peptídica paso a paso según el método de carbodiimida/HOBt. Se activan previamente los derivados de Fmoc-aminoácido añadiendo un exceso equimolar de 5 veces de di-isopropil-carbodiimida (DIC), di-isopropil-etilamina (DIPEA) e hidroxibenzotriazol (HOBt) y, tras su transferencia al recipiente de reacción, se mezclan con el soporte de resina durante 30 minutos. Se llevan a cabo las etapas de lavado mediante 5 adiciones de 900 µl de DMF y mezclado concienzudo durante 1 minuto. Se llevan a cabo las etapas de escisión mediante la adición de 3 x 900 µl de piperidina al 30% en DMF y mezclado concienzudo durante 4 minutos.

La eliminación de las disoluciones de lavado y reacción individuales se efectúa forzando las disoluciones a través de la frita inferior del recipiente de reacción.

- 15 Se emplean los derivados de aminoácido Fmoc-Ala, Fmoc-Arg(Pbf), Fmoc-Asp, Fmoc-Gly, Fmoc-His(Trt), Fmoc-Ile, Fmoc-Leu, Fmoc-Lys(BOC), Fmoc-Pro, Fmoc-Ser(tBu), Fmoc-Cys(Trt) y Fmoc-Tyr(tBu) (Orpegen).

Tras la escisión y purificación del péptido, se lleva a cabo la reacción con un exceso molar de 2 a 8 veces de maleinimido-PEG_{20K}. Tras la recuperación, se lleva a cabo la purificación en Kromasil RP-18, y se confirma la identidad del producto por medio de RP-HPLC analítica y MALDI-EM.

Ejemplo 4

- 20 Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Pro-Ile-Ser-Gly-Cys-(S-succinimido-PEG_{20K})-Gly-Tyr-Arg-amida

Se transfieren 100 mg de Tentagel-S-RAM (Rapp-Polymere) que tiene una carga de 0,24 mmol/g a un dispositivo de síntesis de péptidos disponible comercialmente (PSMM(Shimadzu)), en el que se construye la secuencia peptídica paso a paso según el método de carbodiimida/HOBt.

- 25 Se activan previamente los derivados de Fmoc-aminoácido añadiendo un exceso equimolar de 5 veces de di-isopropil-carbodiimida (DIC), di-isopropil-etilamina (DIPEA) e hidroxibenzotriazol (HOBt) y, tras su transferencia al recipiente de reacción, se mezclan con el soporte de resina durante 30 minutos. Se llevan a cabo las etapas de lavado mediante 5 adiciones de 900 µl de DMF y mezclado concienzudo durante 1 minuto. Se llevan a cabo las etapas de escisión mediante la adición de 3 x 900 µl de piperidina al 30% en DMF y mezclado concienzudo durante 4 minutos.

La eliminación de las disoluciones de lavado y reacción individuales se efectúa forzando las disoluciones a través de la frita inferior del recipiente de reacción.

Se emplean los derivados de aminoácido Fmoc-Ala, Fmoc-Arg(Pbf), Fmoc-Asp, Fmoc-Gly, Fmoc-His(Trt), Fmoc-Ile, Fmoc-Leu, Fmoc-Lys(BOC), Fmoc-Pro, Fmoc-Ser(tBu), Fmoc-Cys(Trt) y Fmoc-Tyr(tBu) (Orpegen).

- 35 Cuando se completa la síntesis, se seca la resina peptídica. Posteriormente, se escinde la amida peptídica mediante tratamiento con ácido trifluoroacético/TIS/EDT/agua (vol. de 95:2:2:1) durante 2 horas a temperatura ambiente. Por medio de filtración, concentración de la disolución y precipitación mediante la adición de dietil éter helado, se obtiene el producto bruto (75 mg) como un sólido.

- 40 Se purifica el péptido mediante RP-HPLC en Kromasil RP-18 250-20. Se hace reaccionar el péptido así obtenido con maleinimido-PEG_{20K}. Tras la recuperación, purificación por medio de cromatografía en gel y liofilización se obtiene un producto puro, cuya identidad se confirma por medio de RP-HPLC y MALDI-EM.

Ejemplo 5

Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Pro-Ile-Ser-Cys-(S-succinimido-PEG_{20K})-Gly-Gly-Tyr-Arg-amida

- 45 Se obtiene como en el ejemplo 4, alterándose apropiadamente la secuencia de aminoácidos protegidos.

Ejemplo 6

Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Pro-Ile-Ser-Gly-Gly-Cys-(S-succinimido-PEG_{20K})-Tyr-Arg-amida

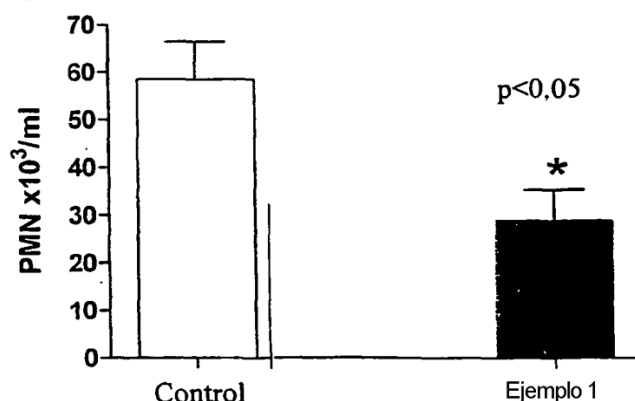
Se obtiene como en el ejemplo 4, alterándose apropiadamente la secuencia de aminoácidos protegidos.

Ejemplo 7

Se estableció el efecto biológico del compuesto del ejemplo 1 en un modelo de neumonía inducida por LPS. Se aleatorizaron ratones C57 Black en dos grupos de 6 animales cada uno y se trataron tal como sigue:

El grupo 1 recibió 100 ng/kg de LPS por vía intranasal, inmediatamente tras la administración de LPS los ratones recibieron 4,8 mg/ kg del agente del ejemplo 1 (disuelto en 100 μ l de NaCl) i.p., siguió una segunda dosis 60 min. tras la administración de LPS.

El grupo 2 recibió 100 ng/kg de LPS por vía intranasal, inmediatamente tras la administración de LPS los ratones recibieron 100 μ l de NaCl i.p., 60 min. tras la administración de LPS los ratones recibieron de nuevo 100 μ l de NaCl i.p. 6 horas tras la aplicación de LPS todos los grupos se sometieron a lavado broncoalveolar y se extirparon los pulmones. A partir de los líquidos de lavado, se determinó el número de neutrófilos (PMN). Esto produjo los siguientes resultados:

**Ejemplo 8**

Se estableció el efecto biológico del compuesto del ejemplo 3 en un modelo de infección con virus del Dengue en ratones. Se dividieron ratones BALB/c machos de 5 semanas de edad en 2 grupos. Se infectaron todos los animales por vía subcutánea con un virus del Dengue adaptado a ratones (DEN-2, cepa P23085 a una dosis de 1-2 DL₅₀). 15 ratones recibieron 0,1 ml de solución salina al 0,8% como inyección intramuscular (control). Los animales tratados recibieron 4,8 mg/kg/día del agente del ejemplo 3 como una inyección intramuscular (diluido en 0,1 ml de solución salina al 0,8%) una vez al día durante 5 días, comenzando el día 3 tras la infección con virus.

Al final del periodo de tratamiento (día 10), se compararon las tasas de supervivencia.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

	Mortalidad	Porcentaje	
Control	8/15	47%	
Ejemplo 3	0/10	0%	p<0,05

Ejemplo 9

Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Pro-Ile-Ser-Gly-Gly-Gly-Tyr-Arg-Cys-(S-CH₂-CO-NH-PEG_{20K})-OH

Se llevó a cabo la síntesis del péptido monomérico de manera análoga al ejemplo 1, usándose Tentagel de (Rapp Polymere) como soporte de resina en este caso con Fmoc-Cys(Trt) como primer aminoácido.

Tras la escisión y purificación del péptido, se lleva a cabo la reacción con un exceso adecuado de Br-CH₂-CO-NH-PEG_{20K}. Tras la recuperación, se lleva a cabo la purificación en Kromasil RP-18, y se confirma la identidad del producto mediante MALDI-EM.

Ejemplo 10

Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Pro-Ile-Ser-Gly-Gly-Gly-Tyr-Arg-Cys-(S-CH₂-CO-NH-PEG_{20K})-amida

- 5 Se transfieren 100 mg de Tentagel-S-RAM (Rapp-Polymere) a una carga de 0,24 mmol/g a un dispositivo de síntesis de péptidos disponible comercialmente (PSMM(Shimadzu)), en el que se construye la secuencia peptídica paso a paso según el método de carbodiimida/HOBt.

- 10 Se activan previamente los derivados de Fmoc-aminoácido añadiendo un exceso equimolar de 5 veces de diisopropil-carbodiimida (DIC), diisopropil-etilamina (DIPEA) e hidroxibenzotriazol (HOBt) y, tras su transferencia al recipiente de reacción, se mezclan con el soporte de resina durante 30 minutos. Se llevan a cabo las etapas de lavado mediante 5 adiciones de 900 µl de DMF y mezclado concienzudo durante 1 minuto. Se llevan a cabo las etapas de escisión mediante la adición de 3 x 900 µl de piperidina al 30% en DMF y mezclado concienzudo durante 4 minutos.

La eliminación de las disoluciones de lavado y reacción individuales se efectúa forzando las disoluciones a través de la frita inferior del recipiente de reacción.

- 15 Se emplean los derivados de aminoácido Fmoc-Ala, Fmoc-Arg(Pbf), Fmoc-Asp, Fmoc-Gly, Fmoc-His(Trt), Fmoc-Ile, Fmoc-Leu, Fmoc-Lys(BOC), Fmoc-Pro, Fmoc-Ser(tBu), Fmoc-Cys(Trt) y Fmoc-Tyr(tBu) (Orpegen).

Tras la escisión y purificación del péptido, se lleva a cabo la reacción con un exceso adecuado de Br-CH₂-CO-NH-PEG_{20K}. Tras la recuperación, se lleva a cabo la purificación en Kromasil RP-18, y se confirma la identidad del producto mediante MALDI-EM.

20 **Ejemplo 11**

Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Pro-Ile-Ser-Gly-Cys-(SCH₂-CO-NH-PEG_{20K})-Gly-Tyr-Arg-amida

- 25 Se transfieren 100 mg de Tentagel-S-RAM (Rapp-Polymere) a una carga de 0,24 mmol/g a un dispositivo de síntesis de péptidos disponible comercialmente (PSMM(Shimadzu)), en el que se construye la secuencia peptídica paso a paso según el método de carbodiimida/HOBt.

- 30 Se activan previamente los derivados de Fmoc-aminoácido añadiendo un exceso equimolar de 5 veces de diisopropil-carbodiimida (DIC), diisopropil-etilamina (DIPEA) e hidroxibenzotriazol (HOBt) y, tras su transferencia al recipiente de reacción, se mezclan con el soporte de resina durante 30 minutos. Se llevan a cabo las etapas de lavado mediante 5 adiciones de 900 µl de DMF y mezclado concienzudo durante 1 minuto. Se llevan a cabo las etapas de escisión mediante la adición de 3 x 900 µl de piperidina al 30% en DMF y mezclado concienzudo durante 4 minutos.

La eliminación de las disoluciones de lavado y reacción individuales se efectúa forzando las disoluciones a través de la frita inferior del recipiente de reacción.

- 35 Se emplean los derivados de aminoácido Fmoc-Ala, Fmoc-Arg(Pbf), Fmoc-Asp, Fmoc-Gly, Fmoc-His(Trt), Fmoc-Ile, Fmoc-Leu, Fmoc-Lys(BOC), Fmoc-Pro, Fmoc-Ser(tBu), Fmoc-Cys(Trt) y Fmoc-Tyr(tBu) (Orpegen).

Cuando se completa la síntesis, se seca la resina peptídica. Posteriormente, se escinde la amida peptídica mediante tratamiento con ácido trifluoroacético/TIS/EDT/agua (vol. de 95:2:2:1) durante 2 horas a temperatura ambiente. Por medio de filtración, concentración de la disolución y precipitación mediante la adición de dietil éter helado, se obtiene el producto bruto (75 mg) como un sólido.

- 40 Se purifica el péptido mediante RP-HPLC en Kromasil RP-18 250-20. Se hace reaccionar el péptido así obtenido con O-(yodoacetil)-N-hidroxisuccinimida, seguido por amino-etil-oxi-PEG_{20K}. Tras la recuperación, purificación por medio de cromatografía en gel y liofilización, se obtiene un producto puro, cuya identidad se confirma mediante MALDI-EM.

Ejemplo 12

- 45 Gly-His-Arg-Pro-Leu-Asp-Lys-Lys-Arg-Glu-Glu-Ala-Pro-Ser-Leu-Arg-Pro-Ala-Pro-Pro-Pro-Ile-Ser-Gly-Cys-(SCH₂-CO-NH-PEG_{20K})-Gly-Tyr-Arg-amida

Se obtiene como en el ejemplo 11, alterándose apropiadamente la secuencia de aminoácidos protegidos.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Fibrex Medical Research & Development GmbH

Petzelbauer, Peter

Henning, Rainer

5 <120> Péptidos y derivados peptídicos así como composiciones farmacéuticas que contienen los mismos

<130> F 10236

<150> A 301/2006

<151> 23-02-2006

<160> 27

10 <170> PatentIn versión 3.3

<210> 2

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 2

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg
20 25

<210> 3

<211> 29

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 3

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg Cys
20 25

<210> 4

<211> 25

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> UNIÓN

<222> (25)..(25)

<223> sitio de unión para el residuo de succinimido

<400> 4

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Ile Ser Gly Cys
20 25

<210> 5

5 <211> 24

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> NON_CONS

10 <222> (24)..(24)

<400> 5

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Ile Ser Cys
20

<210> 6

<211> 4

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> NON_CONS

<222> (1) .. (1)

20 <223> residuo no consecutivo a SEQ ID-NO:5

<400> 6

Gly Gly Tyr Arg
1

<210> 7

<211> 26

25 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<220>

<221> UNIÓN

<222> (26)..(26)

<223> sitio de unión para el residuo de succinimido

<400> 7

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Cys
 20 25

5 <210> 8

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 8

Gly His Arg Pro Ile Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg
 20 25

10

<210> 9

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 9

Gly His Arg Pro Ala Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg
 20 25

<210> 10

<211> 28

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 10

Gly His Arg Pro Leu Asp Arg Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
 1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg
20 25

<210> 11

<211> 28

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 11

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Arg Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg
20 25

<210> 12

<211> 28

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 12

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Asp Glu Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg
20 25

<210> 13

15 <211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 13

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Asp Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg
20 25

20 <210> 14

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 14

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Lys Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Tyr Arg
20 25

<210> 15

<211> 28

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 15

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Gly Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Tyr Arg
20 25

<210> 16

<211> 28

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 16

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Leu Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Tyr Arg
20 25

<210> 17

15 <211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 17

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Tyr Arg
20 25

20 <210> 18

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 18

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ala Gly Gly Gly Tyr Arg
 20 25

<210> 19

5 <211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 19

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ala Ala Gly Gly Tyr Arg
 20 25

10

<210> 20

<211> 28

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

15 <400> 20

Gly His Arg Pro Ile Asp Lys Arg Arg Glu Glu Ala Pro Ser Ile Arg
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ala Gly Gly Gly Tyr Arg
 20 25

<210> 21

<211> 29

<212> PRT

20 <213> *Homo sapiens*

<400> 21

Gly His Arg Pro Ile Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
 1 5 10 15
 Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg Cys
 20 25

<210> 22

<211> 29

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

5 <400> 22

Gly His Arg Pro Leu Asp Arg Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Tyr Arg Cys
20 25

<210> 23

<211> 29

<212> PRT

10 <213> *Homo sapiens*

<400> 23

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Asp Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Tyr Arg Cys
20 25

<210> 24

<211> 29

15 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 24

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ala Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Tyr Arg Cys
20 25

<210> 25

20 <211> 29

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 25

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ala Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ala Gly Gly Gly Tyr Arg Cys
20 25

<210> 26

<211> 29

<212> PRT

5 <213> *Homo sapiens*

<400> 26

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg Cys
20 25

<210> 27

<211> 29

10 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 27

Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser Ile Arg
1 5 10 15

Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly Gly Tyr Arg Cys
20 25

REIVINDICACIONES

1. Péptidos y derivados peptídicos de fórmula (II)



en la que:

- 5 X_{17} indica NR_2R_3 , siendo R_2 y R_3 idénticos o diferentes y siendo hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$), o un residuo $\text{C}(\text{NR}_2\text{R}_3)\text{-(S-succinimido)-(PEG}_{5-40\text{K}})$, estando unido el residuo de succinimida al átomo de azufre del residuo de cisteína mediante el átomo de C 3,

así como las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

2. Péptido o péptido de fórmula (II)

- 10 $\text{H}_2\text{N-GHRPLDKKREEAPSLRPAPPPISGGGYR-X}_{17} \quad (\text{II}),$

en la que:

X_{17} indica NR_2R_3 , siendo R_2 y R_3 idénticos o diferentes y siendo hidrógeno, o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

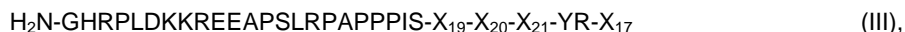
3. Péptido o derivado peptídico de fórmula (II)

- 15 $\text{H}_2\text{N-GHRPLDKKREEAPSLRPAPPPISGGGYR-X}_{17} \quad (\text{II}),$

en la que:

X_{17} indica un residuo $\text{C}(\text{NR}_2\text{R}_3)\text{-(S-succinimido)-(PEG}_{5-40\text{K}})$, estando unido el residuo de succinimida al átomo de azufre del residuo de cisteína mediante el átomo de C 3 y siendo R_2 y R_3 idénticos y siendo hidrógeno, o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

- 20 4. Derivados peptídicos de fórmula (III)

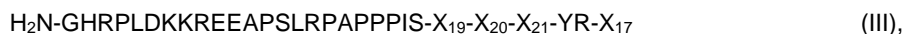


en la que dos de los residuos X_{19} , X_{20} y X_{21} son cada uno un residuo de glicina y el restante es un residuo $\text{C}(\text{S-succinimido)-(PEG}_{5-40\text{K}})$, estando unido el residuo de succinimido al átomo de azufre del residuo de cisteína mediante el átomo de C 3, y

- 25 en la que X_{17} indica NR_2R_3 , siendo R_2 y R_3 idénticos o diferentes y siendo hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$),

así como las sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

5. Derivado peptídico de fórmula (III)



- 30 en la que dos de los residuos X_{19} , X_{20} y X_{21} son cada uno un residuo de glicina y el restante es un residuo $\text{K-(PEG}_{5-40\text{K}})$, estando unido el residuo de PEG mediante el átomo de nitrógeno en la cadena lateral del residuo de lisina, y

en la que X_{17} indica NR_2R_3 , siendo R_2 y R_3 idénticos o diferentes y siendo hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$),

así como las sales fisiológicamente aceptables del mismo.

6. Composición farmacéutica de fármaco, que contiene un péptido o derivado peptídico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.