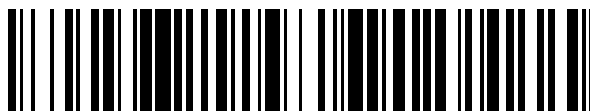


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 495 741**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/605** (2006.01)

**A61K 38/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.04.2007** **E 07761068 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014** **EP 2007804**

54 Título: **Compuestos de GLP-1**

30 Prioridad:

**20.04.2006 US 793707 P**

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

**17.09.2014**

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)  
ONE AMGEN CENTER DRIVE  
THOUSAND OAKS CA 91320, US**

72 Inventor/es:

**GEGG, COLIN VICTOR, JR.;  
MIRANDA, LESLIE PHILLIP;  
WINTERS, KATHERINE ANN y  
VENIANT-ELLISON, MURIELLE**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 495 741 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 de GLP-1

## 5 ANTECEDENTES

El péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y el glucagón peptídico relacionado se producen mediante procesamiento diferencial de proglucagón y tienen actividades biológicas opuestas. El proglucagón mismo se produce en células  $\alpha$  del páncreas y en las células L enteroendocrinas, que están localizadas principalmente en el intestino delgado  
10 distante y en el colon. En el páncreas, el glucagón se escinde selectivamente a partir de proglucagón. En el intestino, por el contrario, el proglucagón se procesa para formar GLP-1 y péptido 2 similar al glucagón (GLP-2), que corresponde con los residuos de aminoácidos 78-107 y 126-158 de proglucagón, respectivamente (véase, por ejemplo Irwin y Wong, 1995, Mol. Endocrinol. 9:267-277 y Bell y col., 1983, Nature 304:368-371). Por convención, la numeración de los aminoácidos de GLP-1 se basa en el GLP-1 (1-37) formado de la escisión de proglucagón. Las  
15 formas biológicamente activas se generan a partir del procesamiento adicional de este péptido, que da GLP-1 (7-37)-OH y GLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub>. El primer aminoácido de estos péptidos procesados es His7. Tanto GLP-1 (7-37)-OH (o simplemente GLP-1 (7-37)) como GLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub> tienen las mismas actividades. Por conveniencia, el término "GLP-1" se usa para referirse a ambas de estas formas.

20 El glucagón es secretado de las células  $\alpha$  del páncreas en respuesta a baja glucosa en sangre, siendo el órgano diana principal para el glucagón el hígado. El glucagón estimula la descomposición de glicógeno e inhibe la biosíntesis de glicógeno. También inhibe la síntesis de ácidos grasos, pero mejora la gluconeogénesis. El resultado neto de estas acciones es aumentar significativamente la liberación de glucosa del hígado. Por el contrario, el GLP-1 disminuye la secreción de glucagón, mientras que se estimula la secreción de insulina, la captación de glucosa y la  
25 formación de AMP cíclico (AMPc) en respuesta a la absorción de nutrientes por el intestino. Varios datos clínicos proporcionan pruebas de estas actividades. La administración de GLP-1, por ejemplo, en diabéticos tipo 2 malamente controlados normalizó sus niveles de glucosa en sangre en ayunas (véase, por ejemplo, Gutniak y col., 1992, New Eng. J. Med. 326:1316-1322).

30 El GLP-1 tiene varias actividades importantes. Por ejemplo, el GLP-1 también inhibe la motilidad gástrica y la secreción gástrica (véase, por ejemplo, Tolessa, 1998, J. Clin. Invest. 102:764-774). Este efecto, algunas veces referido como el efecto de freno ileal, produce una fase de retraso en la disponibilidad de nutrientes, reduciendo así significativamente la necesidad de respuesta rápida de insulina.

35 Los estudios también indican que GLP-1 puede promover la diferenciación y replicación celular, que a su vez ayuda en la conservación de células de islotes pancreáticos y un aumento en la masa de células  $\beta$  (véanse, por ejemplo, Andreasen y col., 1994, Digestion 55:221-228; Wang y col., 1997, J. Clin. Invest. 99:2883-2889; Mojsov, 1992, Int. J. Pep. Prot. Res. 40:333-343; y Xu y col., 1999, Diabetes 48:2270-2276). Las pruebas también indican que GLP-1 puede aumentar la saciedad y disminuir la ingestión de alimento (véase, por ejemplo, Toft-Nielsen y col., 1999,  
40 Diabetes Care 22:1137-1143; Flint y col., 1998, J. Clin. Invest. 101:515- 520; Gutswiller y col., 1999 Gut 44:81-86).

Otra investigación indica que GLP-1 induce la expresión génica específica de células  $\beta$ , incluyendo el transportador GLUT-1, receptor de insulina y hexocinasa-1 (véase, por ejemplo, Perfetti y Merkel, 2000, Eur. J. Endocrinol. 143:717-725). Tal inducción podría invertir la intolerancia a glucosa frecuentemente asociada al envejecimiento.

45 Debido a que GLP-1 desempeña una función clave en la regulación de la homeostasis metabólica, es una diana atractiva para tratar una variedad de trastornos metabólicos, incluyendo diabetes, obesidad y síndrome metabólico. Los tratamientos actuales para diabetes incluyen inyección de insulina y administración de sulfonilureas, metformina y TZD. Sin embargo, estos enfoques tienen inconvenientes significativos. Las inyecciones de insulina, por ejemplo,  
50 requieren consideraciones de dosificación complicada, y el tratamiento con sulfonilureas frecuentemente llega a ser ineficaz con el tiempo, la metformina puede inducir hipoglucemia y los TZD tienen efectos secundarios tales como aumento de peso corporal y edema. Las posibles ventajas de la terapia con GLP-1 incluyen: 1) aumento de la seguridad debido a que la secreción de insulina es dependiente de la hiperglucemia, 2) supresión de la secreción de glucagón que a su vez suprime la excesiva salida de glucosa, y 3) desaceleración del vaciado gástrico, que a su vez  
55 desacelera la absorción de nutrientes y previene aumentos súbitos de glucosa.

Sin embargo, un obstáculo clave para el tratamiento eficaz con GLP-1 ha sido la semivida muy corta del péptido, que normalmente es sólo de algunos minutos (véase, por ejemplo, Holst, 1994, Gastroenterology 107:1848-1855). Se han desarrollado varios análogos con el objetivo de extender la semivida de la molécula. Sin embargo, algunos de  
60 éstos tienen efectos secundarios gastrointestinales significativos, incluyendo vómitos y náuseas (véase, por ejemplo Agero y col., 2002, Diabetologia 45:195-202).

Por consiguiente, así sigue existiendo una necesidad de moléculas mejoradas que tengan actividad tipo GLP-1, para uso en el tratamiento de varias enfermedades metabólicas tal como diabetes, obesidad, síndrome de intestino  
65 irritable y síndrome metabólico.

## RESUMEN

- En el presente documento se describen compuestos de GLP-1 que comprenden análogos de GLP-1 y tienen una actividad de GLP-1 (por ejemplo, actividad insulínica). También se proporcionan procedimientos de tratamiento de una variedad de enfermedades administrando una cantidad eficaz de las composiciones. Tales procedimientos pueden usarse para tratar, por ejemplo, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, varios trastornos de lípidos, obesidad, enfermedades cardiovasculares y trastornos óseos.
- 10 Algunos de los compuestos de GLP-1 que se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, comprenden un análogo de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la fórmula I (SEC ID N°: 5):

15 **Xaa<sub>7</sub>-Gly-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-Cys-Xaa<sub>24</sub>-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Xaa<sub>32</sub>-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Gly-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser-C(O)-R<sub>1</sub>** (Fórmula I, SEC ID N°: 5)

en la que

- 20 R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;  
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);  
Xaa en la posición 7 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;  
Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 10 es Gly o His;  
25 Xaa en la posición 11 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 12 es: His, Trp, Phe o Tyr;  
Xaa en la posición 13 es Thr o Gly;  
Xaa en la posición 14 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 15 es Asp o Glu;  
30 Xaa en la posición 16 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys;  
Xaa en la posición 17 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 18 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 19 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
35 Xaa en la posición 20 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 21 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
40 Xaa en la posición 22 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 25 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
45 Xaa en la posición 26 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 27 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
50 Xaa en la posición 28 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 29 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 30 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
55 Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 32 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
Xaa<sub>33</sub> es: Val o Lys;  
Xaa<sub>34</sub> es: Lys o Asn;  
60 Xaa<sub>36</sub> es: Arg o Gly;  
Xaa<sub>37</sub> es: Gly o Pro;

en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1. En un aspecto particular, el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 7 u 8 con no más de 5 sustituciones de aminoácidos conservativas, a condición de que las sustituciones de aminoácidos conservativas no estén en el aminoácido Xaa<sub>8</sub>, Xaa<sub>23</sub>, o

cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>45</sub>. En otro aspecto particular, el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 7 u 8.

Otros compuestos de GLP-1 como se proporcionan en el presente documento comprenden un análogo de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula II (SEC ID N°: 9)

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-  
Xaa<sub>24</sub>-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Xaa<sub>32</sub>-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-**Cys-Ser-Gly-Gly**-  
C(O)-R<sub>1</sub> (fórmula II, SEC ID N°: 9)

10

en la que

R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

15

Xaa en la posición 7 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;

Xaa en la posición 8 es Gly, bAla (ácido 2-aminopropiónico), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, Aib (ácido 2-aminoisobutírico) o un aminoácido alfa-alfa disustituido;

Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys;

20

Xaa en la posición 10 es Gly o His;

Xaa en la posición 11 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 12 es: His, Trp, Phe o Tyr;

Xaa en la posición 13 es Thr o Gly;

Xaa en la posición 14 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

25

Xaa en la posición 15 es Asp o Glu;

Xaa en la posición 16 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys;

Xaa en la posición 17 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 18 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

30

Xaa en la posición 19 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 20 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

35

Xaa en la posición 21 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 22 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 23 es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

40

Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 25 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 26 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

45

Xaa en la posición 27 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 28 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

50

Xaa en la posición 29 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 30 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys;

55

Xaa en la posición 32 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 33 es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 34 es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His;

Xaa en la posición 35 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 36 es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His;

60

Xaa en la posición 37 es Pro, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1. En un aspecto particular, el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 11 o 12 con no más de 5 sustituciones de aminoácidos conservativas, a condición de que las sustituciones de aminoácidos conservativas no estén en el aminoácido Xaa<sub>8</sub> o cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>41</sub>. En otro aspecto particular, el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 11

o 12.

Todavía otros compuestos de GLP-1 como se proporcionan en el presente documento comprenden un análogo de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula III (SEC ID N°: 13)

5

Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-  
Xaa<sub>24</sub>-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Xaa<sub>32</sub>-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Gly-Xaa<sub>38</sub>-Xaa<sub>39</sub>-Xaa<sub>40</sub>-  
Xaa<sub>41</sub>-C(O)-R<sub>1</sub> (fórmula III, SEC ID N°: 13)

10 en la que

R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

15 Xaa en la posición 7 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;

Xaa en la posición 8 es Gly, bAla (ácido 2-aminopropiónico), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, Aib (ácido 2-aminoisobutírico) o un aminoácido alfa-alfa disustituido;

Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 10 es Gly o His;

20 Xaa en la posición 11 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 12 es His, Trp, Phe o Tyr;

Xaa en la posición 13 es Thr o Gly;

Xaa en la posición 14 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 15 es Asp o Glu;

25 Xaa en la posición 16 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys;

Xaa en la posición 17 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 18 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

30 Xaa en la posición 19 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 20 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 21 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

35 Xaa en la posición 22 es Aib (ácido 2-aminoisobutírico), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, un aminoácido alfa-alfa disustituido o Aad (ácido 2-aminoadípico);

Xaa en la posición 23 es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

40 Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 25 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 26 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

45 Xaa en la posición 27 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 28 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

50 Xaa en la posición 29 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina; 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 30 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 32 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

55 Xaa en la posición 33 es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 34 es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His;

Xaa en la posición 35 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 36 es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His;

Xaa en la posición 38 es Cys, Gly, o se omite;

60 Xaa en la posición 39 es Ala, Gly, Ser, Cys, o se omite;

Xaa en la posición 40 es Gly o se omite;

Xaa en la posición 41 es Gly o se omite;

a condición de que cuando el aminoácido en la posición 38, 39, 40 o 41 se omite, entonces cada aminoácido en la dirección 3' de ese aminoácido también se omite, y en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1. En un

aspecto particular, el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 16 a 28 con no más de 5 sustituciones de aminoácidos conservativas, a condición de que las sustituciones de aminoácidos conservativas no estén en el aminoácido Xaa<sub>8</sub>, Xaa<sub>22</sub>, o cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>41</sub>. En otro aspecto particular, el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 16 a 28.

5

Ciertos compuestos de GLP-1 como se proporcionan en el presente documento comprenden un análogo de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula IV (SEC ID N°: 29)

10 Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-  
Xaa<sub>24</sub>-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Xaa<sub>32</sub>-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>-Xaa<sub>39</sub>-Xaa<sub>40</sub>-  
Xaa<sub>41</sub> C(O)-R<sub>1</sub> (fórmula IV, SEC ID N°: 29)

en la que

- 15 R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;  
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);  
Xaa en la posición 7 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;  
Xaa en la posición 8 es Gly, bAla (ácido 2-aminopropiónico), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, ácido 2-  
20 aminoisobutírico o un aminoácido alfa-alfa disustituido;  
Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 10 es Gly o His;  
Xaa en la posición 11 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 12 es: His, Trp, Phe o Tyr;  
25 Xaa en la posición 13 es Thr o Gly;  
Xaa en la posición 14 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 15 es Asp o Glu;  
Xaa en la posición 16 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys;  
Xaa en la posición 17 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
30 Xaa en la posición 18 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-  
fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 19 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido  
beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 20 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-  
35 carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 21 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido  
beta-homoglutámico o ácido alfa,gamma-diaminobutírico, ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 22 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-  
fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido  
40 homoglutámico;  
Xaa en la posición 23 es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico,  
ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-  
fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido  
45 homoglutámico;  
Xaa en la posición 25 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-  
fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido  
homoglutámico;  
Xaa en la posición 26 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-  
50 glutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 27 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico,  
ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 28 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-  
glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
55 Xaa en la posición 29 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido  
beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
Xaa en la posición 30 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-  
fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido  
homoglutámico;  
60 Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 32 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 33 es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys;  
Xaa en la posición 34 es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His;  
Xaa en la posición 35 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
65 Xaa en la posición 36 es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His;

Xaa en la posición 37 es Pro, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 38 es Gly, Ser, Lys, Cys, o se omite;  
 Xaa en la posición 39 es Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Leu, Phe, Pro, Cys o se omite;  
 Xaa en la posición 40 es Gly, Cys, o se omite;  
 5 Xaa en la posición 41 es Gly o se omite;

en la que dos aminoácidos seleccionados de Xaa<sub>18</sub>, Xaa<sub>19</sub>, Xaa<sub>20</sub>, Xaa<sub>21</sub>, Xaa<sub>22</sub>, Xaa<sub>23</sub>, Xaa<sub>24</sub>, Xaa<sub>25</sub>, Xaa<sub>26</sub>, Xaa<sub>27</sub>, Xaa<sub>28</sub>, Xaa<sub>29</sub> y Xaa<sub>30</sub> se unen para formar un anillo y los dos aminoácidos que forman el anillo están separados por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos, y en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1. En un aspecto particular, el  
 10 análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 30 a 246 con no más de 5 sustituciones de aminoácidos conservativas. En otro aspecto particular, el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 30 a 246.

En otro aspecto adicional, un compuesto de GLP-1 como se proporciona en el presente documento comprende un  
 15 análogo de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos mostrada en la fórmula VI:

Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>6</sub>-His<sub>7</sub>-Ala<sub>8</sub>-Glu<sub>9</sub>-Gly<sub>10</sub>-Thr<sub>11</sub>-Phe<sub>12</sub>-Thr<sub>13</sub>-Ser<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Val<sub>16</sub>-Ser<sub>17</sub>-Ser<sub>18</sub>-Tyr<sub>19</sub>-Leu<sub>20</sub>-Glu<sub>21</sub>-Gly<sub>22</sub>-  
 Gln<sub>23</sub>-Ala<sub>24</sub>-Ala<sub>25</sub>-Lys<sub>26</sub>-Glu<sub>27</sub>-Phe<sub>28</sub>-Ile<sub>29</sub>-Ala<sub>30</sub>-Trp<sub>31</sub>-Leu<sub>32</sub>-Val<sub>33</sub>-Lys<sub>34</sub>-Gly<sub>35</sub>-Arg<sub>36</sub>-C(O)-R<sub>1</sub> (fórmula VI, SEC ID  
 N°: 276)

20 en la que,

R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;  
 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

25 Xaa en la posición 4 es: Met o se omite;  
 Xaa en la posición 5 es: Met, His, o se omite;  
 Xaa en la posición 6 es: Met, Ala, Gly, Pro, Ser, Thr, Val, Gln, Arg, Lys, His, Tyr, Ile, Asp, Leu, Asn, Glu, Trp, o Phe;

30 a condición de que cuando el aminoácido en la posición 5 se omite, entonces el aminoácido en la posición 4 también se omite, en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de un compuesto de GLP-1 como se describe en el presente documento.

35 Además, se proporcionan procedimientos para tratar un sujeto con un trastorno metabólico, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de GLP-1 como se proporciona en el presente documento o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de GLP-1 como se proporciona en el presente documento, en el que el trastorno metabólico está seleccionado del grupo de diabetes, obesidad y síndrome  
 40 metabólico.

Además, se proporcionan procedimientos para potenciar la expresión de insulina en un sujeto y procedimientos para promover la secreción de insulina en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de GLP-1 como se proporciona en el presente documento o una composición farmacéutica que  
 45 comprende un compuesto de GLP-1 como se proporciona en el presente documento.

En ciertos aspectos, un compuesto de GLP-1 como se proporciona en el presente documento puede modificarse covalentemente con un polímero soluble en agua, tal como polietilenglicol, monometoxi-polietilenglicol, dextrano, celulosa, poli-(N-vinilpirrolidona) polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de poli(óxido de  
 50 propileno)/óxido de etileno, polioles polioxiethylados o poli(alcohol vinílico).

Realizaciones específicas serán evidentes a partir de la siguiente descripción más detallada de ciertas realizaciones y las reivindicaciones.

## 55 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una representación esquemática de los ejemplos de las posiciones dentro de GLP-1 separadas por 3 aminoácidos que pueden unirse para formar una lactama cíclica.

60 Las Figuras 2A a 2I representan estructuras químicas de análogos de GLP-1 a modo de ejemplo en los que las cadenas laterales de un par de aminoácidos ácido glutámico/ lisina se unen para formar un anillo. Los residuos de GLP-1 se muestran en el código de una sola letra, mientras que los átomos para aminoácidos expandidos se muestran usando abreviaturas químicas normales para los elementos. El número de unidades de repetición de etilenglicol -[CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O]<sub>n</sub>- puede variar dependiendo del tamaño de polietilenglicol deseado (por ejemplo, 5 kDa a 60 kDa).

65 La Figura 3 ilustra un enfoque a modo de ejemplo para sintetizar un análogo que incluye una sustitución de Gly

en la posición 8, una sustitución de Aib en la posición 22 y la adición de una cisteína y una alanina en el extremo C (es decir, SEC ID N°: 18).

La Figura 4 proporciona un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de un residuo de ácido glutámico y de lisina se unen para formar una lactama cíclica.

La Figura 5 proporciona un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de ácido glutámico y ornitina se unen para formar una lactama cíclica.

La Figura 6 proporciona un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de un residuo de ácido aspártico y de lisina se unen para formar una lactama cíclica.

La Figura 7 proporciona un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de ácido aspártico y ornitina se unen para formar una lactama cíclica.

La Figura 8 proporciona un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de un residuo de lisina y de ácido glutámico se unen para formar una lactama cíclica.

La Figura 9 proporciona un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de ácido homoglutámico y lisina se unen para formar una lactama cíclica.

La Figura 10 proporciona un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de 4-carboxi-fenilalanina y lisina se unen para formar una lactama cíclica.

La Figura 11 proporciona un esquema sintético a modo de ejemplo para preparar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de ácido *beta*-homoglutámico y lisina se unen para formar una lactama cíclica.

La Figura 12 muestra una gráfica que representa niveles de glucosa en sangre en ratones tratados con cgGLP-17, cgGLP-18, cgGLP-19 o cgGLP-09A.

La Figura 13 muestra una gráfica que representa niveles de glucosa en sangre en ratones tratados con cgGLP-19, cgGLP-20, cgGLP-23 o cgGLP-24.

La Figura 14 muestra una gráfica que representa niveles de glucosa en sangre en ratones tratados con mgGLP-20, cgGLP-26, mgGLP-22 o mgGLP-24.

La Figura 15 muestra una gráfica que representa niveles de glucosa en sangre en ratones tratados con mgGLP32.

La Figura 16 muestra una gráfica que representa niveles de glucosa en sangre durante un conjunto de experimentos de GTT (prueba de tolerancia a la glucosa) realizados con ratones tratados con mgGLP-20, mgGLP-22 o mgGLP-24.

La Figura 17 muestra una gráfica que representa niveles de glucosa en sangre en ratones tratados con mgGLP-33.

La Figura 18 muestra una gráfica que representa niveles de glucosa en sangre en ratones tratados con mgGLP-32.

La Figura 19 muestra una gráfica que representa niveles de glucosa en sangre en ratones tratados con mgGLP-20.

La Figura 20 muestra una gráfica que representa el efecto del tamaño y forma de PEG sobre ciertos cgGLP-3, cgGLP-1, cgGLP-7 y cgGLP-2.

La Figura 21 muestra una gráfica que representa el efecto del tamaño y forma de PEG sobre cgGLP-6, cgGLP-4, cgGLP-8, cgGLP-5.

La Figura 22 muestra una gráfica que representa el efecto del tamaño y forma de PEG sobre cgGLP-25, cgGLP-26, cgGLP-24, cgGLP-28, cgGLP-29.

La Figura 23 muestra una gráfica que representa el efecto del tamaño y forma de PEG *in vivo* sobre ratones db/db tratados con un compuesto de GLP-1 que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEC ID N°: 22 y cualquiera de cgGLP-25, cgGLP-26, cgGLP-27, cgGLP-29.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

### I. Definiciones

Como se usa en la presente especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencias plurales a menos que el contenido dicte claramente lo contrario.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la materia a la cual pertenece la presente invención.

Las siguientes referencias proporcionan a un experto una definición general de muchos de los términos usados en la presente invención: Singleton y col., *DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY* (2ª ed. 1994); *THE CARBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY* (Walker ed., 1988); *THE GLOSSARY OF GENETICS*, 5ª ED., R. Rieger y col. (eds.), Springer Verlag (1991); y Hale & Marham, *THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY* (1991).



Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados atribuidos a los mismos a menos que se especifique de otro modo.

“Actividad insulínica” se refiere a la capacidad para aumentar la síntesis, liberación o secreción de insulina de una manera dependiente de glucosa. El efecto insulínico puede resultar de cualquiera de varios mecanismos diferentes, que incluyen, pero no se limitan a, un aumento en el número de células positivas a insulina y/o debido a un aumento en la cantidad de insulina sintetizada o liberada de células positivas a insulina existentes en un periodo de tiempo dado. La actividad insulínica puede ensayarse usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como experimentos *in vivo* e *in vitro* que miden la actividad de unión al receptor de GLP-1 o la activación del receptor (por ejemplo, ensayos que usan células de islotes pancreáticos o células de insulinoma como se describe en el documento EP 619.322 y en la patente de EE.UU. n° 5.120.712). En seres humanos, la actividad insulínica puede medirse examinando los niveles de insulina o los niveles de péptido C.

Los términos “ácido nucleico”, “polinucleótido” y “oligonucleótido” se usan en el presente documento para incluir una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud que incluyen, pero no se limitan a, ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos.

“Polipéptido” y “proteína” se usan indistintamente en el presente documento e incluyen una cadena molecular de aminoácidos enlazados a través de enlaces peptídicos. Los términos no se refieren a una longitud específica del producto. Así, “péptidos” y “oligopéptidos” se incluyen dentro de la definición de polipéptido. Los términos incluyen modificaciones post-traduccionales del polipéptido, por ejemplo, glicosilaciones, acetilaciones, fosforilaciones y similares. Además, los fragmentos de proteína, análogos, proteínas mutadas o variantes, proteínas de fusión y similares se incluyen dentro del significado de polipéptido. Los términos también incluyen moléculas en las que se incluyen uno o más análogos de aminoácidos o aminoácidos no naturales.

Los términos “idéntico” o porcentaje de “identidad”, en el contexto de dos o más ácidos nucleicos o polipéptidos, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que son las mismas o tienen un porcentaje específico de nucleótidos o residuos de aminoácidos que son los mismos, cuando se comparan y alinean para correspondencia máxima, como se mide usando un algoritmo de comparación de secuencias tal como aquellos descritos más adelante, por ejemplo, o por inspección visual.

El término “sustancialmente idéntico” como se usa en el presente documento se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que tienen al menos el 75 %, preferentemente al menos el 85 %, más preferentemente al menos el 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o mayor identidad de residuos de nucleótidos o aminoácidos, cuando se comparan y alinean para correspondencia máxima, como se mide usando un algoritmo de comparación de secuencias tal como aquellos descritos más adelante, por ejemplo, o por inspección visual. Lo más preferentemente, las secuencias son sustancialmente idénticas sobre la longitud completa de las secuencias que se comparan, tal como, por ejemplo, la región codificante de un nucleótido.

Para comparación de secuencias, normalmente una secuencia actúa como una secuencia de referencia, con la cual se comparan secuencias de prueba. Cuando se usa un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de prueba y de referencia se introducen en un ordenador, se designan las coordenadas de subsecuencia, si es necesario, y se designan parámetros del programa de algoritmo de secuencias. El algoritmo de comparación de secuencias calcula entonces el porcentaje de identidad de secuencias para la(s) secuencia(s) de prueba con respecto a la secuencia de referencia, basándose en los parámetros del programa designado.

El alineamiento óptimo de secuencias para comparación puede realizarse, por ejemplo, por el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, 1981, *Adv. Appl. Math.* 2:482, por el algoritmo de alineación de homología de Needleman y Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443, por la búsqueda del procedimiento de similitud de Pearson y Lipman, 1988, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 85:2444, por implementaciones computerizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), o por inspección visual [véase generalmente *Current Protocols in Molecular Biology*, (Ausubel, F. M. y col., eds.) John Wiley & Sons, Inc., New York (1987-1999, que incluye suplementos tales como el suplemento 46 (abril de 1999)]. El uso de estos programas para realizar comparaciones de secuencias se realiza normalmente usando los parámetros por defecto específicos para cada programa.

Otro ejemplo de algoritmo que es adecuado para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y la similitud de secuencias es el algoritmo BLAST, que se describe en Altschul y col., 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410. El software para realizar los análisis BLAST está públicamente disponible a través del Centro Nacional para Información Biotecnológica. Este algoritmo implica identificar primero pares de secuencias de alta puntuación (HSP) identificando palabras cortas de longitud *W* en la secuencia de búsqueda, que tanto se corresponden como satisfacen alguna puntuación *T* de umbral de valor positivo cuando se alinean con una palabra de la misma longitud en una secuencia de base de datos. *T* se denomina el umbral de puntuación de palabra vecina (Altschul y col., arriba). Estos aciertos iniciales de palabras vecinas actúan como semillas para iniciar búsquedas para encontrar HSP más largos que los contienen. Los aciertos de palabra se extienden entonces en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia para

que, en la medida de lo posible, pueda aumentarse la puntuación acumulada de alineación. Las puntuaciones acumuladas se calculan usando, para secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntuación de recompensa para un par de residuos de correspondencia; siempre >0) y N (puntuación de penalización para residuos de no correspondencia; siempre <0). Para secuencias de aminoácidos se usa una matriz de puntuación para calcular la puntuación acumulada. La extensión de los aciertos de palabra en cada dirección se detiene cuando: la puntuación acumulada de alineación cae fuera por la cantidad X de su valor máximo logrado; la puntuación acumulada va a cero o por debajo, debido a la acumulación de una o más alineaciones de residuos de puntuación negativa; o se alcanza el extremo de cualquier secuencia. Para identificar si un ácido nucleico o polipéptido está dentro del alcance de la invención son adecuados los parámetros por defecto de los programas BLAST. El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) usa por defecto una longitud de palabra (W) de 11, una esperanza (E) de 10, M = 5, N = -4 y una comparación de ambas hebras. Para secuencias de aminoácidos, el programa BLASTP usa por defecto una longitud de palabra (W) de 3, una esperanza (E) de 10 y la matriz de puntuación BLOSUM 62. El programa TBLASTN (que usa secuencia de proteína para secuencia de nucleótido) usa por defecto una longitud de palabra (W) de 3, una esperanza (E) de 10 y una matriz de puntuación BLOSUM 62 (véase Henikoff & Henikoff, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915).

Además de calcular el porcentaje de identidad de secuencias, el algoritmo BLAST también realiza un análisis estadístico de la similitud entre dos secuencias (véase, por ejemplo, Karlin & Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5787). Una medida de la similitud proporcionada por el algoritmo BLAST es la probabilidad de suma más pequeña (P(N)), que proporciona una indicación de la probabilidad por la cual se producirá por casualidad una correspondencia entre dos secuencias de nucleótidos o de aminoácidos. Por ejemplo, un ácido nucleico se considera similar a una secuencia de referencia si la probabilidad de suma más pequeña en una comparación del ácido nucleico de prueba con el ácido nucleico de referencia es menos de aproximadamente 0,1, más preferentemente menos de aproximadamente 0,01, y lo más preferentemente menos de aproximadamente 0,001.

Un polipéptido es normalmente sustancialmente idéntico a un segundo polipéptido, por ejemplo, en el que los dos polipéptidos se diferencian solo por sustituciones conservativas. Una "sustitución conservativa" cuando describe una proteína se refiere a un cambio en la composición de aminoácidos de la proteína que no altera sustancialmente la actividad de la proteína. Así, "variaciones conservativamente modificadas" de una secuencia de aminoácidos particular se refiere a sustituciones de aminoácido de aquellos aminoácidos que no son críticos para la actividad de la proteína o sustitución de aminoácidos con otros aminoácidos que tienen propiedades similares (por ejemplo, ácidos, básicos, positiva o negativamente cargados, polares o no polares, etc.), tal que las sustituciones de aminoácidos aún críticos no altere sustancialmente la actividad. Las tablas de sustituciones conservativas que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares se describen en el presente documento y son muy conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Creighton, 1984, Proteins, W.H. Freeman and Company). Además, las sustituciones, deleciones o adiciones individuales que alteran, añaden o delecionan un aminoácido individual o un pequeño porcentaje de aminoácidos en una secuencia codificada sin alterar sustancialmente la actividad de la proteína también son "variaciones conservativamente modificadas".

Como se usa en el presente documento, los veinte aminoácidos convencionales y sus abreviaturas de una letra y de tres letras siguen el uso convencional. Véase IMMUNOLOGY - A SYNTHESIS, 2ª edición, (E. S. Golub y D. R. Gren, Eds.), Sinauer Associates: Sunderland, MA, 1991. Los estereoisómeros (por ejemplo, D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales; los aminoácidos no naturales tales como aminoácidos  $\alpha$ -,  $\alpha$ -disustituidos, N-alkil-aminoácidos, ácido láctico, y otros aminoácidos no convencionales también pueden ser componentes adecuados para polipéptidos proporcionados en el presente documento. Ejemplos de aminoácidos no convencionales incluyen: 4-hidroxiprolina,  $\gamma$ -carboxiglutamato,  $\epsilon$ -N,N,N-trimetil-lisina,  $\epsilon$ -N-acetil-lisina, O-fosfofoserina, N-acetilserina, N-formilmetionina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina,  $\sigma$ -N-metilarginina, y otros aminoácidos similares e iminoácidos (por ejemplo, 4-hidroxiprolina). Ciertos análogos de aminoácido que se citan en el presente documento se abrevian como sigue:

bAla es ácido beta-aminopropiónico;  
 J es Aad (ácido 2-aminoadípico; también llamado ácido homoglutámico);  
 Z es Aib (ácido 2-aminoisobutírico);  
 O es ornitina;  
 Cpa es 4-carboxi-fenilalanina; y  
 B es ácido beta-glutámico.

Cuando las abreviaturas de aminoácidos se separan por una barra oblicua (es decir, una "/"), esto significa que cualquiera de los aminoácidos separados por la barra oblicua puede aparecer en la posición indicada. Por ejemplo, K/O/C significa que una cualquiera de lisina, ornitina o cisteína puede aparecer en la posición indicada.

El término aminoácidos alfa-alfa-disustituidos como se usa en el presente documento tienen su significado normal en la técnica e incluye, por ejemplo, alfa-metil-leucina, alfa-metil-fenilalanina, alfa-metil-triptófano, 4-amino-1-piperidina, ácido 2-amino-2,2-difenilacético.

En la notación de polipéptidos usada en el presente documento, la dirección a la izquierda es la dirección del extremo amino y la dirección a la derecha es la dirección del extremo carboxilo, de acuerdo con el uso y convención normales. El término "en la dirección 3'" cuando se usa en referencia a un compuesto de GLP-1 significa posiciones que están localizadas hacia el extremo carboxilo del polipéptido con respecto a la posición a la que se refiere, es decir, a la derecha de la posición a la que se refiere. El término "en la dirección 5'" cuando se usa en referencia a un compuesto de GLP-1 significa posiciones que están localizadas hacia el extremo amino del polipéptido con respecto a la posición que se refiere, es decir, a la izquierda de la posición a la que se refiere. La nomenclatura y simbolismo de la IUPAC-IUB recomendada para aminoácidos y péptidos se ha publicado en J. Biochem., 1984, 219, 345-373; Eur. J. Biochem., 1984, 138, 9-37; 1985, 152, 1; 1993, 213, 2; Internat. J. Pept. Prot. Res., 1984, 24, pág siguiente 84; J. Biol. Chem., 1985, 260, 14-42; Pure Appl. Chem., 1984, 56, 595-624; Amino Acids and Peptides, 1985, 16, 387-410; Biochemical Nomenclature and Related Documents, 2ª edición, Portland Press, 1992, páginas 39-69.

Los residuos que se producen naturalmente pueden dividirse en clases basadas en las propiedades comunes de las cadenas laterales:

- 1) hidrófobos: norleucina (Nor), Met, Ala, Val, Leu, Ile;
- 2) hidrófilos neutros: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;
- 3) ácidos: Asp, Glu;
- 4) básicos: His, Lys, Arg;
- 5) residuos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro; y
- 6) aromáticos: Trp, Tyr, Phe.

Las sustituciones conservativas de aminoácidos pueden implicar el intercambio de un miembro de una de estas clases con otro miembro de la misma clase. Las sustituciones conservativas de aminoácidos pueden englobar residuos de aminoácidos que no se producen naturalmente, que se incorporan normalmente por síntesis química de péptidos en lugar de por síntesis en sistemas biológicos. Éstos incluyen peptidomiméticos y otras formas opuestas o invertidas de restos de aminoácidos.

Las sustituciones no conservativas pueden implicar el intercambio de un miembro de una de estas clases o de un miembro de otra clase. Tales residuos sustituidos pueden introducirse en regiones del anticuerpo humano que son homólogas con anticuerpos no humanos, o en las regiones no homólogas de la molécula.

Haciendo estos cambios, según ciertas realizaciones, puede considerarse el índice hidropático de los aminoácidos. A cada aminoácido se le ha asignado un índice hidropático basándose en su hidrofobia y características de carga. Éstos son: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8); cisteína/cistina (+2,5); metionina (+1,9); alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9); y arginina (-4,5).

La importancia del índice hidropático del aminoácido en conferir función biológica interactiva en una proteína se entiende en la técnica (véase, por ejemplo, Kyte y col., 1982, J. Mol. Biol. 157:105-131). Se sabe que ciertos aminoácidos pueden sustituirse con otros aminoácidos que tienen un índice hidropático o puntuación similar y retener aún una actividad biológica similar. Al hacer cambios basados en el índice hidropático, en ciertas realizaciones se incluye la sustitución de aminoácidos cuyos índices hidropáticos están dentro de  $\pm 2$ . En ciertas realizaciones se incluyen aquellos que están dentro de  $\pm 1$ , y en ciertas realizaciones se incluyen aquellos dentro de  $\pm 0,5$ .

También se entiende en la técnica que la sustitución de aminoácidos similares puede hacerse de manera efectiva basándose en la hidrofilia, particularmente cuando la proteína o péptido biológicamente funcional así creado está previsto para el uso en realizaciones inmunológicas, como se describe en el presente documento. En ciertas realizaciones, la mayor hidrofilia promedio local de una proteína, como se gobierna por la hidrofilia de sus aminoácidos adyacentes, se correlaciona con su inmunogenicidad y antigenicidad, es decir, con una propiedad biológica de la proteína.

Los siguientes valores de hidrofilia se han asignado a estos residuos de aminoácidos: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato (+3,0  $\pm$  1); glutamato (+3,0  $\pm$  1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5  $\pm$  1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5) y triptófano (-3,4). Haciendo cambios basándose en los valores de hidrofilia similares, en ciertas realizaciones se incluye la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofilia están dentro de  $\pm 2$ , en ciertas realizaciones se incluyen aquellos que están dentro de  $\pm 1$  y en ciertas realizaciones se incluyen aquellos dentro de  $\pm 0,5$ . También pueden identificarse epítopes de secuencias de aminoácidos primarias basándose en la hidrofilia. Estas regiones también se denominan "regiones de núcleo epitópico".

Sustituciones de aminoácidos a modo ejemplo se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1

## Sustituciones de aminoácidos

Residuos originales	Sustituciones a modo de ejemplo	Sustituciones preferidas
Ala	Val, Leu, Ile	Val
Arg	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn	Gln	Gln
Asp	Glu	Glu
Cys	Ser, Ala	Ser
Gln	Asn	Asn
Glu	Asp	Asp
Gly	Pro, Ala	Ala
His	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile	Leu, Val, Met, Ala, Phe, norleucina	Leu
Leu	Norleucina, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys	Arg, 1 ácido,4-diamino-butírico, Gln, Asn	Arg
Met	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe	Leu, Val, Ile, Ala, Tyr	Leu
Pro	Ala	Gly
Ser	Thr, Ala, Cys	Thr
Thr	Ser	Ser
Trp	Tyr, Phe	Tyr
Tyr	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val	Ile, Met, Leu, Phe, Ala, norleucina	Leu

- 5 En el presente documento, el uso de los grupos protectores, ligadores y soportes de fase sólida, así como las condiciones de reacción de protección y de desprotección específicas, las condiciones de escisión de ligador, uso de secuestrantes, y otros aspectos de la síntesis de péptidos en fase sólida, son muy conocidos y también se describen en "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Eds., John Wiley & Sons, Inc., 1999; catálogo de NovaBiochem 2000; "Synthetic Peptides, A User's Guide", G. A. Grant, Ed., W.H. Freeman & Company, New York, N.Y., 1992; "Advanced Chemtech Handbook of Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry", W. D. Bennet, J. W. Christensen, L. K. Hamaker, M. L. Peterson, M. R. Rhodes y H. H. Saneii, Eds., Advanced Chemtech, 1998; "Principles of Peptide Synthesis, 2ª ed.", M. Bodanszky, Ed., Springer-Verlag, 1993; "The Practice of Peptide Synthesis, 2ª ed.", M. Bodanszky y A. Bodanszky, Eds., Springer-Verlag, 1994; "Protecting Groups", P. J. Kocienski, Ed., George Thieme Verlag, Stuttgart, Alemania, 1994; "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, A Practical Approach", W. C. Chan y P. D. White, Eds., Oxford Press, 2000, G. B. Fields y col., Synthetic Peptides: A User's Guide, 1970, 77-183, y en otras partes.

Un experto será capaz de determinar variantes adecuadas del polipéptido como se expone en el presente documento usando técnicas muy conocidas. En ciertas realizaciones, un experto en la materia puede identificar áreas adecuadas de la molécula que pueden cambiarse sin destruir la actividad eligiendo como diana regiones que no se cree que sean importantes para la actividad. En otras realizaciones, el experto puede identificar residuos y porciones de las moléculas que están conservadas entre polipéptidos similares. En otras realizaciones, incluso áreas que pueden ser importantes para actividad biológica o para estructura pueden someterse a sustituciones conservativas de aminoácidos sin destruir la actividad biológica o sin afectar de manera adversa la estructura del polipéptido.

Adicionalmente, un experto en la materia puede revisar los estudios de estructura-función identificando residuos en polipéptidos similares que son importantes para la actividad o estructura. En vista de una comparación tal, el experto puede predecir la importancia de los residuos de aminoácidos en una proteína que se corresponde con los residuos de aminoácidos importantes para la actividad o estructura en proteínas similares. Un experto en la materia puede optar por sustituciones de aminoácidos químicamente similares para tales residuos de aminoácidos importantes predichos.

Un experto en la materia también puede analizar la estructura tridimensional y la secuencia de aminoácidos en relación con esa estructura en polipéptidos similares. En vista de tal invención, un experto en la materia puede predecir el alineamiento de los residuos de aminoácidos de un anticuerpo con respecto a su estructura tridimensional. En ciertas realizaciones, un experto en la materia puede elegir no hacer cambios radicales a los residuos de aminoácidos predichos que estén sobre la superficie de la proteína, ya que estos residuos pueden participar en interacciones importantes con otras moléculas. Además, un experto en la materia puede generar variantes de prueba que contienen una sustitución única de aminoácido en cada residuo de aminoácido deseado. Las variantes pueden entonces seleccionarse usando ensayos de actividad conocidos por aquellos expertos en la materia. Tales variantes podrían usarse para obtener información sobre variantes adecuadas. Por ejemplo, si se descubre que un cambio en un residuo de aminoácido particular produjo actividad destruida, indeseablemente

reducida, o inadecuada, pueden evitarse variantes con un cambio tal. En otras palabras, basándose en la información obtenida de tales experimentos rutinarios, un experto en la materia puede determinar fácilmente los aminoácidos donde deben evitarse sustituciones adicionales tanto solas como en combinación con otras mutaciones.

- 5 Se han dedicado varias publicaciones científicas a la predicción de la estructura secundaria. Véase, por ejemplo, Moulton, 1996, *Curr. Op. in Biotech.* 7:422-427; Chou y col., 1974, *Biochemistry* 13:222-245; Chou y col., 1974, *Biochemistry* 113:211-222; Chou y col., 1978, *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 47:45-148; Chou y col., 1979, *Ann. Rev. Biochem.* 47:251-276; y Chou y col., 1979, *Biophys. J.* 26:367-384. Además, actualmente están
- 10 disponibles programas informáticos para ayudar con la predicción de la estructura secundaria. Un procedimiento de predicción de la estructura secundaria se basa en el modelado por homología. Por ejemplo, dos polipéptidos o proteínas que tienen una identidad de secuencias superior al 30 %, o similitud superior al 40 %, tienen frecuentemente topologías estructurales similares. El reciente crecimiento de la base de datos estructural de proteínas (PDB) ha proporcionado capacidad de predicción mejorada de la estructura secundaria, incluyendo el
- 15 posible número de plegamientos dentro de la estructura de un polipéptido o proteína. Véase Holm y col., 1999, *Nucl. Acid. Res.* 27:244-247. Se ha sugerido (Brenner y col., 1997, *Curr. Op. Struct. Biol.* 7:369-376) que hay un número limitado de plegamientos en una proteína o polipéptido dado y que una vez que se ha resuelto un número crítico de estructuras, la predicción estructural llega a ser espectacularmente más exacta.
- 20 Procedimientos adicionales de predicción de la estructura secundaria incluyen "enhebramiento" (Jones, 1997, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 7:377-87; Sippl y col., 1996, *Structure* 4:15- 19), "análisis de perfiles" (Bowie y col., 1991, *Science* 253:164-170; Gribskov y col., 1990, *Meth. Enzym.* 183:146-159; Gribskov y col., 1987, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84:4355-4358) y "enlace evolutivo" (véase Holm, 1999, arriba; y Brenner, 1997, arriba).
- 25 Según ciertas realizaciones, las sustituciones de aminoácidos son aquellas que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos de proteína, (4) alteran las afinidades de unión, y/o (5) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales de tales polipéptidos. Según ciertas realizaciones, pueden hacerse sustituciones individuales o múltiples de aminoácidos (en ciertas realizaciones, sustituciones conservativas de aminoácidos) en la secuencia que se
- 30 produce naturalmente (en ciertas realizaciones, en la porción del polipéptido fuera del (de los) dominios que forman contactos intermoleculares). En ciertas realizaciones, una sustitución conservativa de aminoácido normalmente no cambia sustancialmente las características estructurales de la secuencia parental (por ejemplo, un aminoácido de reemplazo no debe tender a romper una hélice que se produce en la secuencia parental, o interrumpir otros tipos de estructura secundaria que caracteriza la secuencia parental). Ejemplos de estructuras secundarias y terciarias de
- 35 polipéptidos reconocidas en la técnica se describen en *PROTEINS, STRUCTURES AND MOLECULAR PRINCIPLES*, (Creighton, Ed.), 1984, W. H. Freeman y Company, New York; *INTRODUCTION TO PROTEIN STRUCTURE* (C. Branden and J. Tooze, eds.), 1991, Garland Publishing, New York, N.Y.; y Thornton y col., 1991, *Nature* 354:105.
- 40 Comúnmente se usan análogos de péptido en la industria farmacéutica como fármacos no peptídicos con propiedades análogas a aquellas del péptido molde. Estos tipos de compuestos no peptídicos se llaman "peptidomiméticos". Véase Fauchere, 1986, *Adv. Drug Res.* 15:29; Veber & Freidinger, 1985, *TINS* pág. 392; y Evans y col., 1987, *J. Med. Chem.* 30:1229. Tales compuestos se desarrollan frecuentemente con la ayuda de modelado molecular computerizado. Los peptidomiméticos que son estructuralmente similares a péptidos
- 45 terapéuticamente útiles pueden usarse para producir un efecto terapéutico o profiláctico similar. Generalmente, los peptidomiméticos son estructuralmente similares a un polipéptido de paradigma (es decir, un polipéptido que tiene una propiedad bioquímica o actividad farmacológica), tal como anticuerpo humano, pero tiene uno o más enlaces peptídicos opcionalmente reemplazados por un enlace seleccionado de:  $-\text{CH}_2\text{-NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  (*cis* y *trans*),  $-\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_2\text{SO}-$ , por procedimientos muy conocidos en la técnica. La sustitución
- 50 sistemática de uno o más aminoácidos de una secuencia consenso con un D-aminoácido del mismo tipo (por ejemplo, D-lisina en lugar de L-lisina) puede usarse en ciertas realizaciones para generar péptidos más estables. Además, pueden generarse péptidos restringidos que comprenden una secuencia consenso o una variación de secuencia consenso sustancialmente idéntica por procedimientos conocidos en la técnica (Rizo & Gierasch, 1992, *Ann. Rev. Biochem.* 61:387); por ejemplo, añadiendo residuos de cisteína internos capaces de formar puentes
- 55 intramoleculares de disulfuro que ciclan el péptido.

## II. Visión general

- En el presente documento se proporciona una variedad de compuestos de GLP-1 que comprenden un análogo de
- 60 GLP-1, y que retienen al menos una actividad de GLP-1. Los análogos de GLP-1 que se desvelan incluyen una o más de las siguientes características: 1) sustituciones de aminoácido en localizaciones particulares de GLP-1, 2) aminoácidos añadidos en el extremo N y/o el extremo C de GLP-1, 3) ausencia de aminoácidos en el extremo N y/o el extremo C de GLP-1, y/o 4) presencia de un anillo formado uniendo las cadenas laterales de aminoácidos específicos con el polipéptido.

65

Como se describe en mayor detalle más adelante, los compuestos de GLP-1 que se proporcionan pueden administrarse terapéutica o profilácticamente para tratar una variedad de enfermedades. Ejemplos de enfermedades que pueden tratarse con los compuestos incluyen, pero no se limitan a, diabetes, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia, síndrome metabólico, varios trastornos de lípidos, obesidad, enfermedades coronarias, trastornos óseos y síndrome del intestino irritable.

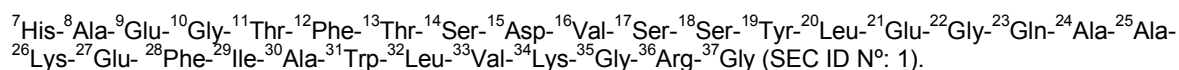
### III. Compuestos de GLP-1

#### A. Estructura

10

Como se observa anteriormente, el término "GLP-1" se refiere a GLP-1 (7-37)-OH y GLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub>. La numeración de los aminoácidos de GLP-1 como se usa en el presente documento se basa en GLP-1 (1-37) formado de la escisión de proglucagón.

15 El GLP-1 (7-37)-OH nativo tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:



20 Como se indica en esta fórmula, el residuo His del extremo amino normalmente se denomina el residuo 7 de aminoácido para reflejar el procesamiento a partir de GLP-1 (1-37); el Gly del extremo carboxilo se denomina convencionalmente a su vez el residuo 37 de aminoácido. Como se describe en la sección de Antecedentes, el extremo carboxilo de GLP-1 (7-37)-OH puede escindirse para producir GLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub>. Los otros aminoácidos localizados entre estos dos extremos se enumeran consecutivamente como se muestra. Así, por ejemplo, el aminoácido en la posición 8 es Ala y el aminoácido en la posición 26 es Lys. Asimismo, cuando se hace referencia en el presente documento a hacer una sustitución en una posición especificada, aplica el mismo sistema de numeración. Por lo tanto, por ejemplo, una sustitución de Ala en la posición 22 significa que el Gly en la posición 22 se ha sustituido con Ala. Si se añaden aminoácidos en el extremo amino de GLP-1 (7-36), las posiciones se enumeran consecutivamente en orden decreciente, de manera que el aminoácido inmediatamente en la dirección 5' de la posición 7 sea el aminoácido 6, y el siguiente aminoácido en la dirección 5' esté en la posición 5, etc. Si se añaden aminoácidos al extremo carboxilo de GLP-1 (7-36), las posiciones se enumeran consecutivamente en orden creciente, de manera que el aminoácido inmediatamente en la dirección 3' de la posición 36 sea el aminoácido 37, y el siguiente aminoácido en la dirección 3' esté en la posición 38, etc. Como se trata anteriormente, tanto GLP-1 (7-37)-OH, también denominado GLP-1 (7-37), como GLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub> tienen las mismas actividades. Por 35 conveniencia, los términos "GLP-1" y "GLP-1 nativo" se usan para referirse a ambas de estas formas biológicamente activas.

Un "compuesto de GLP-1" como se usa en el presente documento se refiere a una molécula que comprende un análogo de GLP-1 y puede incluir uno o más componentes adicionales (por ejemplo, un componente que prolonga la 40 semivida del compuesto *in vivo*).

El término "actividad de GLP-1" o equivalentes gramaticales del mismo se refiere ampliamente a cualquier actividad asociada a GLP-1. Ejemplos de tales actividades incluyen, pero no se limitan a, actividad insulínica, inhibición de la motilidad gástrica, inhibición de la secreción gástrica, promoción de proliferación y replicación de células β, 45 incremento en la masa de células β, aumento en la saciedad y disminución en la ingestión de alimento cuando se administra GLP-1 a un sujeto.

Como se usa en el presente documento, el término "análogo de GLP-1" se refiere a un polipéptido con una o más alteraciones en la secuencia de aminoácidos de GLP-1 nativo (7-37)-OH o GLP-1 (7-36)-NH<sub>2</sub>, pero que retiene al 50 menos una actividad de GLP-1 nativo. Los análogos de GLP-1, como se proporciona en el presente documento como se describe en el presente documento, incluyen, por ejemplo, sustituciones específicas de aminoácidos en residuos particulares de GLP-1. Algunos de los análogos también incluyen residuos de aminoácidos añadidos en el extremo C, en tanto que otros se acortan en el extremo C. Los análogos de GLP-1 como se proporcionan en el presente documento disminuyen notablemente los niveles de glucosa en sangre en varios modelos *in vivo* y tienen 55 semividas prolongadas con respecto a GLP-1 nativo. Como se describe en el presente documento, los análogos de GLP-1 pueden pegarse con una o más moléculas de polietilenglicol (PEG) para aumentar la semivida *in vivo* del análogo. Alternativamente, los análogos de GLP-1 pueden unirse a otro polipéptido para formar una proteína de fusión, como se describe en el presente documento. En las fórmulas enumeradas en el presente documento, R<sub>1</sub> puede ser un grupo carboxilo, una amina, un éster o una amina sustituida. Así, los análogos de GLP-1 como se 60 proporcionan en el presente documento pueden tener un grupo carboxilo o un grupo amida en su extremo C.

En ciertas realizaciones, un análogo de GLP-1 como se proporciona en el presente documento tiene una o más de las siguientes características:

65 1) Una o más sustituciones de aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) en relación con GLP-1;

2) La adición de uno o más residuos adicionales de aminoácidos en el extremo C o el extremo N de GLP-1 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos);

3) Truncamiento de uno o más aminoácidos en el extremo N o C (normalmente por 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos); y/o

5 4) Una estructura de anillo cíclico formada entre cadenas laterales en ciertos aminoácidos dentro del análogo.

Ciertos análogos de GLP-1 que se proporcionan incluyen, por ejemplo, una sustitución específica de aminoácido en una o más de las posiciones 8, 22, 23, 26, 33, 34, 35, 36 y/o 37, que incluye, pero no se limitan a, las siguientes sustituciones:

10

<sup>8</sup>Ala: sustitución con Gly, ácido 2-aminoisobutírico (Aib) o ácido beta-aminopropiónico (bAla);

<sup>22</sup>Gly: sustitución con ácido 2-aminoisobutírico (Aib), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, un aminoácido alfa-alfa disustituido o ácido 2-aminoadípico;

<sup>23</sup>Gln: sustitución con Cys;

15

<sup>26</sup>Lys: sustitución con ornitina u homolisina;

<sup>33</sup>Val: sustitución con Lys;

<sup>34</sup>Lys: sustitución con Asn;

<sup>36</sup>Arg: sustitución con Gly;

<sup>37</sup>Gly: sustitución con Pro.

20

Algunos de los análogos de GLP-1 incluyen extensiones del extremo C específicas que incluyen, por ejemplo, la adición de Cys, Cys-Ala, Cys-Gly, Cys-Ser-Gly, Cys-Ser-Gly-Gly (SEC ID N°: 278), o Gly-Cys (estando cada uno de los anteriores enumerados en la dirección amino a carboxilo) al aminoácido en la posición 37.

25 Otros análogos de GLP-1 incluyen adiciones al extremo N específicas tales como la adición de Met, Ala, Gly, Pro, Ser, Thr, Val, Gln, Arg, Lys, His, Tyr, Ile, Asp; Leu, Asn, Glu, Trp o Phe en el extremo N de GLP-1. Algunos análogos se extienden en el extremo N por la adición de un dipéptido de MQ, MR, MK, MH, MY, MI, MD, ml, MN, ME, MW, MF o MM al término amino. Todavía otros análogos tienen un tripéptido MHH añadido al extremo amino.

30 Los análogos de GLP-1 pueden clasificarse, para facilidad de discusión, en ciertas familias de moléculas que comparten ciertas características estructurales. Éstas pueden describirse más fácilmente por las fórmulas generales proporcionadas como sigue:

Una familia, por ejemplo, comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la fórmula I:

35

Xaa<sub>7</sub>-**Gly**-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-**Cys**-Xaa<sub>24</sub>-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Xaa<sub>32</sub>-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-**Gly**-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-**Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser**-C(O)-R<sub>1</sub> (fórmula I, SEC ID N°: 5)

40 en la que

R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

45 Xaa en la posición 7 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;

Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 10 es Gly o His;

Xaa en la posición 11 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

50

Xaa en la posición 12 es: His, Trp, Phe o Tyr;

Xaa en la posición 13 es Thr o Gly;

Xaa en la posición 14 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 15 es Asp o Glu;

Xaa en la posición 16 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys;

Xaa en la posición 17 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

55

Xaa en la posición 18 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 19 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

60

Xaa en la posición 20 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 21 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

65

Xaa en la posición 22 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-

fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 25 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

5 Xaa en la posición 26 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 27 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 28 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

10 Xaa en la posición 29 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 30 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys;

15 Xaa en la posición 32 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa<sub>33</sub> es: Val o Lys;

Xaa<sub>34</sub> es: Lys o Asn;

Xaa<sub>36</sub> es: Arg o Gly;

Xaa<sub>37</sub> es: Gly o Pro;

20

en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1.

En las fórmulas enumeradas en el presente documento, R<sub>1</sub> puede ser un grupo carboxilo, una amina, un éster o una amina sustituida. Así, los análogos de GLP-1 como se proporcionan en el presente documento pueden tener un grupo carboxilo o amida en su extremo C.

25

Una segunda familia de análogos de GLP-1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la fórmula II:

30 Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-  
Xaa<sub>24</sub>-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Xaa<sub>32</sub>-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-**Cys-Ser-Gly-Gly-**  
C(O)-R<sub>1</sub> (fórmula II, SEC ID N°: 9)

en la que

35

R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

Xaa en la posición 7 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;

40 Xaa en la posición 8 es Gly, bAla (ácido 2-aminopropiónico), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, ácido 2-aminoisobutírico o un aminoácido alfa-alfa-disustituido;

Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 10 es Gly o His;

Xaa en la posición 11 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

45 Xaa en la posición 12 es: His, Trp, Phe o Tyr;

Xaa en la posición 13 es Thr o Gly;

Xaa en la posición 14 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 15 es Asp o Glu;

Xaa en la posición 16 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys;

50 Xaa en la posición 17 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 18 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 19 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

55 Xaa en la posición 20 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 21 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 22 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

60 Xaa en la posición 23 es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

65 Xaa en la posición 25 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-



fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 26 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

5 Xaa en la posición 27 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 28 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 29 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

10 Xaa en la posición 30 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 32 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 33 es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys;

15 Xaa en la posición 34 es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His;

Xaa en la posición 35 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 36 es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His;

Xaa en la posición 37 es Pro, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

20 en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1.

Una tercera familia de análogos de GLP-1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la fórmula III (SEC ID N°: 13):

25 Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-  
Xaa<sub>24</sub>-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Xaa<sub>32</sub>-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Gly-Xaa<sub>38</sub>-Xaa<sub>39</sub>-Xaa<sub>40</sub>-  
Xaa<sub>41</sub>-C(O)-R<sub>1</sub> (fórmula III, SEC ID N°: 13)

en la que

30

R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

Xaa en la posición 7 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;

35 Xaa en la posición 8 es Gly, bAla (ácido 2-aminopropiónico), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, ácido 2-aminoisobutírico o un aminoácido alfa-alfa disustituido;

Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 10 es Gly o His;

Xaa en la posición 11 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

40 Xaa en la posición 12 es His, Trp, Phe o Tyr;

Xaa en la posición 13 es Thr o Gly;

Xaa en la posición 14 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 15 es Asp o Glu;

Xaa en la posición 16 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys;

45 Xaa en la posición 17 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 18 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 19 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

50 Xaa en la posición 20 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 21 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

55 Xaa en la posición 22 es ácido 2-aminoisobutírico, ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, un aminoácido alfa-alfa disustituido o ácido 2-aminoadípico;

Xaa en la posición 23 es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

60 Xaa en la posición 25 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 26 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

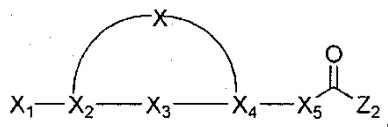
65 Xaa en la posición 27 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

- Xaa en la posición 28 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
 Xaa en la posición 29 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
 5 Xaa en la posición 30 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;  
 Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 32 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 33 es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys;  
 10 Xaa en la posición 34 es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His;  
 Xaa en la posición 35 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 36 es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His;  
 Xaa en la posición 38 es Cys, Gly, o se omite;  
 Xaa en la posición 39 es Ala, Gly, Ser, Cys, o se omite;  
 15 Xaa en la posición 40 es Gly o se omite;  
 Xaa en la posición 41 es Gly o se omite;

a condición de que cuando el aminoácido en la posición 38, 39, 40 o 41 se omite, entonces cada aminoácido en la dirección 3' de ese aminoácido también se omite, y en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1. Así, por  
 20 ejemplo, si el aminoácido en la posición 38 se omite, entonces tampoco hay aminoácidos en las posiciones 39-41. Similarmente, si el aminoácido en la posición 39 se omite, tampoco hay aminoácidos en las posiciones 40 y 41. Y si el aminoácido en la posición 40 se omite, entonces no hay aminoácido en la posición 41.

Otra familia de análogos de GLP-1 incluye una estructura de anillo o cíclica que se forma cuando dos aminoácidos  
 25 dentro del análogo se unen juntos, normalmente mediante sus cadenas laterales. Las cadenas laterales pueden unirse directamente entre sí o mediante un ligador.

Ciertos análogos de GLP-1 en esta familia tienen la estructura general mostrada en la fórmula V:



(Fórmula V)

30 en la que

- X es -N(Z<sub>1</sub>)-C(O)- o -C(O)-N(Z<sub>1</sub>)-;  
 Z<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);  
 35 X<sub>1</sub> es al menos 11 aminoácidos;  
 X<sub>2</sub> es un aminoácido;  
 X<sub>3</sub> es un enlace o 1-5 aminoácidos;  
 X<sub>4</sub> es un aminoácido;  
 X<sub>5</sub> es al menos 10 aminoácidos;  
 40 Z<sub>2</sub> es -OZ<sub>3</sub> o -NZ<sub>4</sub>Z<sub>5</sub>; y  
 Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

y en la que los aminoácidos que comprenden X<sub>1</sub> y X<sub>5</sub> se corresponden con aminoácidos de las porciones amino y  
 45 carboxilo de GLP-1, respectivamente, o secuencias similares en las que aminoácidos en la secuencia de GLP-1 nativa se han sustituido con un aminoácido tal como se describe en la fórmulas X a Y.

Algunos análogos de GLP-1 cíclicos, por ejemplo, comprenden o consisten en la secuencia de aminoácidos mostrada en la fórmula IV:

- 50 Xaa<sub>7</sub>-Xaa<sub>8</sub>-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-Xaa<sub>23</sub>-  
 Xaa<sub>24</sub>-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Xaa<sub>32</sub>-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-Xaa<sub>38</sub>-Xaa<sub>39</sub>-Xaa<sub>40</sub>-  
 Xaa<sub>41</sub>-C(O)-R<sub>1</sub> (fórmula IV, SEC ID N°: 29)

en la que

- 55 R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;  
 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);  
 Xaa en la posición 7 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina,  
 homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;

- Xaa en la posición 8 es Gly, bAla (ácido 2-aminopropiónico), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, ácido 2-aminoisobutírico o un aminoácido alfa-alfa disustituido;  
 Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 10 es Gly o His;  
 5 Xaa en la posición 11 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 12 es: His, Trp, Phe o Tyr;  
 Xaa en la posición 13 es Thr o Gly;  
 Xaa en la posición 14 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 15 es Asp o Glu;  
 10 Xaa en la posición 16 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys;  
 Xaa en la posición 17 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 18 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 15 Xaa en la posición 19 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 Xaa en la posición 20 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 Xaa en la posición 21 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 20 Xaa en la posición 22 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 Xaa en la posición 23 es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 25 Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 Xaa en la posición 25 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 30 Xaa en la posición 26 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 Xaa en la posición 27 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 35 Xaa en la posición 28 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 Xaa en la posición 29 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 40 Xaa en la posición 30 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, ácido alfa,gamma-diaminobutírico o ácido homoglutámico;  
 Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 32 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
 45 Xaa en la posición 33 es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 34 es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His;  
 Xaa en la posición 35 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
 Xaa en la posición 36 es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His;  
 Xaa en la posición 37 es Pro, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;  
 50 Xaa en la posición 38 es Gly, Ser, Lys, Cys, o se omite;  
 Xaa en la posición 39 es Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Leu, Phe, Pro, Cys o se omite;  
 Xaa en la posición 40 es Gly, Cys, o se omite;  
 Xaa en la posición 41 es Gly o se omite;
- 55 en la que dos aminoácidos seleccionados de Xaa<sub>18</sub>, Xaa<sub>19</sub>, Xaa<sub>20</sub>, Xaa<sub>21</sub>, Xaa<sub>22</sub>, Xaa<sub>23</sub>, Xaa<sub>24</sub>, Xaa<sub>25</sub>, Xaa<sub>26</sub>, Xaa<sub>27</sub>, Xaa<sub>28</sub>, Xaa<sub>29</sub> y Xaa<sub>30</sub> se unen para formar un anillo y los dos aminoácidos que forman el anillo están separados por 0, 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos, y en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1.

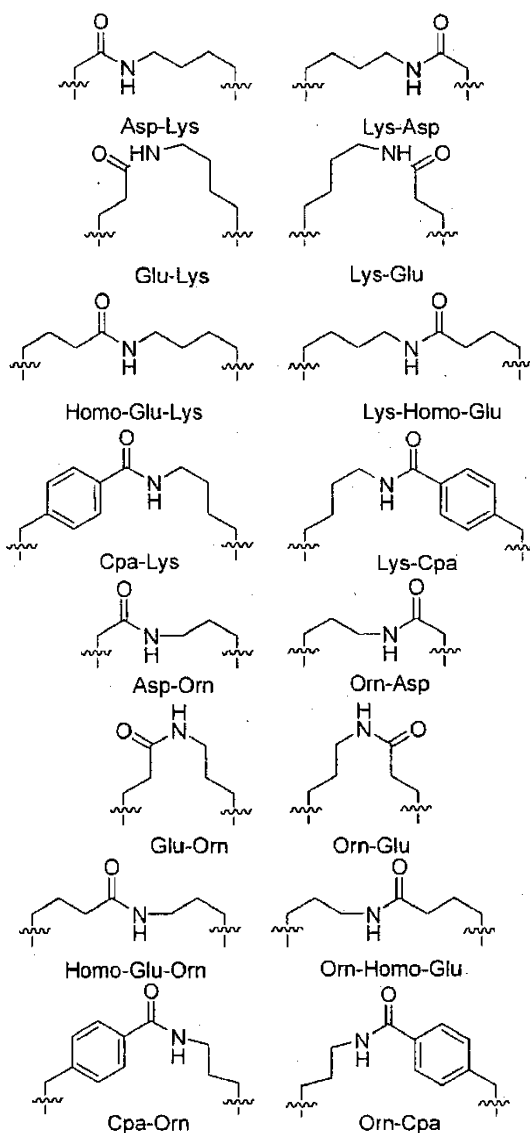
Al contar el número de aminoácidos que participan en la separación, los dos aminoácidos cuyas cadenas laterales se unen se excluyen. Así, por ejemplo, los dos aminoácidos cuyas cadenas laterales se unen para formar un anillo tienen 0 aminoácidos que los separan cuando los dos aminoácidos están uno al lado del otro (por ejemplo, cuando los aminoácidos en las posiciones Xaa<sub>18</sub> y Xaa<sub>19</sub> se unen para formar un anillo).

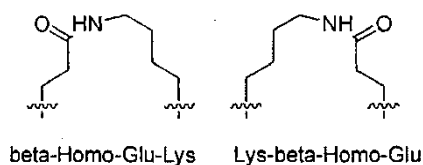
En una realización particular, los dos aminoácidos que se unen para formar un anillo están separados por 3 o 4 aminoácidos, incluyendo, por ejemplo, cuando:

- Xaa<sub>18</sub> se une tanto a Xaa<sub>22</sub> como a Xaa<sub>23</sub>; o  
 Xaa<sub>19</sub> se une tanto a Xaa<sub>23</sub> como a Xaa<sub>24</sub>; o  
 Xaa<sub>20</sub> se une tanto a Xaa<sub>24</sub> como a Xaa<sub>25</sub> o  
 5 Xaa<sub>21</sub> se une tanto a Xaa<sub>25</sub> como a Xaa<sub>26</sub>; o  
 Xaa<sub>22</sub> se une tanto a Xaa<sub>26</sub> como a Xaa<sub>27</sub>; o  
 Xaa<sub>23</sub> se une tanto a Xaa<sub>27</sub> como a Xaa<sub>28</sub>; o  
 Xaa<sub>24</sub> se une tanto a Xaa<sub>28</sub> como a Xaa<sub>29</sub>; o  
 Xaa<sub>25</sub> se une tanto a Xaa<sub>29</sub> como a Xaa<sub>30</sub> o  
 10 Xaa<sub>26</sub> se une tanto a Xaa<sub>30</sub> como a Xaa<sub>31</sub>.

Puede insertarse una variedad de diferentes aminoácidos, análogos de aminoácidos (por ejemplo, aminoácidos no naturales) en estas posiciones. El aminoácido o análogos se eligen para tener grupos funcionales reactivos en la cadena lateral que pueden hacerse reaccionar juntos directamente o mediante un ligador para formar un anillo. El  
 15 anillo en algunos análogos cíclicos, por ejemplo, se forma haciendo reaccionar un grupo carboxilo en la cadena lateral de un aminoácido o análogo con un grupo amino en la cadena lateral del segundo aminoácido o análogo para formar una lactama cíclica. Así, por ejemplo, en ciertas realizaciones, se forma una estructura de anillo entre las cadenas laterales de dos cualesquiera de Glu (E), Asp (D), Lys (K), ornitina (O), 4-carboxi-fenilalanina (Cpa), ácido beta-homoglutámico (B), ácido alfa,gamma-diaminobutírico (Dab) y ácido homoglutámico (J) que se localizan en las  
 20 posiciones especificadas anteriormente como se ejemplifica a continuación:

25





La Figura 1, por ejemplo, representa ejemplos de las posiciones dentro de GLP-1 que están separadas por 3 aminoácidos que pueden unirse para formar una lactama cíclica.

5

Las Figuras 2A a 2I proporcionan estructuras químicas en las que un par de aminoácidos de ácido glutámico/lisina se unen para formar un anillo. Se apreciará por aquellos expertos en la materia que el emparejamiento particular puede sustituirse con cualquiera de los otros emparejamientos mostrados anteriormente, además de otros emparejamientos.

10

Ejemplos específicos de las secuencias de análogos de GLP-1 que tienen los aminoácidos requeridos en las localizaciones apropiadas que pueden unirse para formar una lactama cíclica se exponen en SEC ID N°: 30 a 246 y se muestran en la Tabla 2, estando los dos aminoácidos que se unen para formar el anillo indicados en negrita y subrayados.

15

Algunos análogos de GLP-1 incluyen dos estructuras cíclicas. Un ejemplo es HEGT FTSDV SSYLE **E** **G**QA**K** **K** EFAIW **L****E**K**G**R **K** (SEC ID N°: 277)

En este análogo, el primer par de E y K (en las posiciones 21 y 25, respectivamente) forman una lactama cíclica y el segundo par de E y K (en las posiciones 33 y 37, respectivamente) forman una segunda lactama cíclica. Uno o ambos pares de los residuos de Glu (E) y Lys (K) pueden sustituirse con los otros aminoácidos o análogos de aminoácidos tales como aquellos enumerados e ilustrados anteriormente para formar los anillos de lactama cíclica.

Una familia final de análogos de GLP-1 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos mostrada en la fórmula VI:

25

Xaa<sub>4</sub>-Xaa<sub>5</sub>-Xaa<sub>6</sub>-His<sub>7</sub>-Ala<sub>8</sub>-Glu<sub>9</sub>-Gly<sub>10</sub>-Thr<sub>11</sub>-Phe<sub>12</sub>-Thr<sub>13</sub>-Ser<sub>14</sub>-Asp<sub>15</sub>-Val<sub>16</sub>-Ser<sub>17</sub>-Ser<sub>18</sub>-Tyr<sub>19</sub>-Leu<sub>20</sub>-Glu<sub>21</sub>-Gly<sub>22</sub>-Gln<sub>23</sub>-Ala<sub>24</sub>-Ala<sub>25</sub>-Lys<sub>26</sub>-Glu<sub>27</sub>-Phe<sub>28</sub>-Ile<sub>29</sub>-Ala<sub>30</sub>-Trp<sub>31</sub>-Leu<sub>32</sub>-Val<sub>33</sub>-Lys<sub>34</sub>-Gly<sub>35</sub>-Arg<sub>36</sub>-C(O)-R<sub>1</sub> (fórmula VI, SEC ID N°: 276)

30

en la que

R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

35

Xaa en la posición 4 es: Met o se omite;

Xaa en la posición 5 es: Met, His o se omite;

Xaa en la posición 6 es: Met, Ala, Gly, Pro, Ser, Thr, Val, Gln, Arg, Lys, His, Tyr, Ile, Asp, Leu, Asn, Glu, Trp o Phe;

a condición de que cuando el aminoácido en la posición 5 se omite, entonces el aminoácido en la posición 4 también se omite, en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1.

Ciertos análogos de GLP-1 se ejemplifican en la Tabla 2. Se muestra que varias de las secuencias enumeradas en la Tabla 2 tienen una amida del extremo C. Debe entenderse, sin embargo, que todas las secuencias enumeradas en la Tabla 2 y descritas en cualquier parte en la memoria descriptiva pueden tener un grupo carboxilo en el extremo C o un grupo amida en el extremo C. Como se usa en la Tabla 2: bAla es ácido beta-aminopropiónico; Aad es ácido 2-aminoadípico; Z es Aib (ácido 2-aminoisobutírico); O es ornitina; Cpa es 4-carboxi-fenilalanina; Dab es ácido alfa,gamma-diaminobutírico y B es ácido beta-homoglutámico; J es ácido homoglutámico. [K/O/C] significa que la secuencia de aminoácidos comprende opcionalmente uno cualquiera de lisina, ornitina o cisteína en esta posición, pero puede incluir ninguno de estos aminoácidos. Los residuos que están resaltados en negrita y subrayados indican los aminoácidos que se unen (normalmente mediante sus cadenas laterales) para formar una estructura de anillo o cíclica.

**Tabla 2**

Análogo de GLP-1	Ref. interna	SEC ID N°:
HGEGT FTSDV SSYLE <b><u>G</u></b> QA <b><u>K</u></b> EFAIW LV <b><u>K</u></b> G <b><u>R</u></b> G		2
MHGEGT FTSDV SSYLE <b><u>G</u></b> QA <b><u>K</u></b> EFAIW LV <b><u>K</u></b> G <b><u>R</u></b>		3
HGEGT FTSDV SSYLE <b><u>G</u></b> QA <b><u>K</u></b> EFAIW LV <b><u>K</u></b> G <b><u>R</u></b> GGGGG C	cgGLP-11	4
XGXXX XXXXX XXXXX XCXXX XXXXX XXXGX XSSGA PPPS	Fórmula I	5
HGEGT FTSDV SSYLE <b><u>G</u></b> CA <b><u>K</u></b> EFAIW LV <b><u>K</u></b> G <b><u>R</u></b> G	cgGLP-1-3, 7, 9	6

ES 2 495 741 T3

Análogo de GLP-1	Ref. interna	SEC ID N°:
HGEGT FTSDV SSYLE GCAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GSSGA PPPS	cgGLP-12, 14	7
HGEGT FTSDV SSYLE GCAAK EFI <del>A</del> W LKNGG PSSGA PPPS	cgGLP-13, 15	8
XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XCSGG	Fórmula II	9
HGEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSG	cgGLP-4-6, 8, 10, 16	10
HZEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSGG	cgGLP-17	11
H[ <del>b</del> A]a]EGT FTSDV SSYLE GQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSGG	cgGLP-18	12
XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX XXXXX GXXXX	Fórmula III	13
HAEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR-amida		14
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G-amida		15
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GC		16
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GC-amida	cgGLP-23	17
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCA-amida	cgGLP30 y mgGLP 20	18
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCG		19
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCG-amida	mgGLP-16	20
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSG	cgGLP-19	21
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSG-amida	cgGLP-24-29, mgGLP22, mgGLP-33, mgGLP-27	22
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSGG		23
HGEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSGG-amida	mgGLP-15	24
HZEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSG	cgGLP-20	25
HZEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSGG		26
HZEGT FTSDV SSYLE ZQAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GGC	cgGLP-22	27
HGEGT FTSDV SSYLE [A <del>a</del> ]QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSG	cgGLP-21	28
	Fórmula IV	29
HGEGT FTSDV SSYLE <u>E</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G-amida	cicloE22-R26 (mgGLP-24)	30
HGEGT FTSDV SSYLE <u>E</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCA-amida		31
HGEGT FTSDV SSYLE <u>E</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSG-amida	cicloE22-K26/CSG	32
HGEGT FTSDV S <u>E</u> YLE <u>K</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [18-22] -Lys/Orn 38	33
HGEGT FTSDV S <u>S</u> ELE <u>G</u> KAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [19-23] -Lys/Orn 38	34
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>E</u> E <u>G</u> QKAK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	[GlyB]GLP1(7-37) ciclo[Glu14-Lys18]38	35
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>G</u> QAKK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	[Gly8]GLP1(7-37) cyc[Glu15-Lys19]	36
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>E</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo[22-26] -Lys/Orn 38	37
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>G</u> EAAK KFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	[Gly8]GLP1(7-37) ciclo[Glu17-Lys21]	38
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>G</u> QEAK <u>E</u> KI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	[Gly8]GLP1(7-37) ciclo[Glu18-Lys22]	39
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>G</u> QAEK <u>E</u> FKAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [25-29] -Lys/Orn 38	40
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>G</u> QAAE <u>F</u> IKW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [26-30] -Lys/Orn 38	41
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>G</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	[Gly8]ciclo[21-26] GLP1(7-37)-amida	42
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>J</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G-amida	cicloJ22-K26	43
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>J</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCA-amida	cicloJ22-K26	44
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>J</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR GCSG-amida	cicloJ22-K26/CSG	45
HGEGT FTSDV S <u>J</u> YLE <u>K</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [18-22] -Lys/Orn/Cys 38	46
HGEGT FTSDV S <u>S</u> <u>J</u> LE <u>G</u> KAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [19-23] -Lys/Orn/Cys 38	47
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>J</u> E <u>G</u> QKAK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [20-24] -Lys/Orn/Cys 38	48
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> <u>J</u> <u>G</u> QAKK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [21-25] -Lys/Orn/Cys 38	49
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> E <u>J</u> QAAK EFI <del>A</del> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [22-26] -Lys/Orn/Cys 38	50

ES 2 495 741 T3

Análogo de GLP-1	Ref. interna	SEC ID N°:
HGEGT FTSDV SSYLE G <u>J</u> AA <u>K</u> FIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [23-27] -Lys/Orn/Cys 38	51
HGEGT FTSDV SSYLE GQ <u>J</u> AK E <u>K</u> IAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [24-28] -Lys/Orn/Cys 38	52
HGEGT FTSDV SSYLE GQA <u>J</u> K EF <u>K</u> AW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [25-29] -Lys/Orn/Cys 38	53
HGEGT FTSDV SSYLE GQAA <u>J</u> EF <u>K</u> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [26-30] -Lys/Orn/Cys 38	54
HGEGT FTSDV SSYL <u>J</u> GQAA <u>K</u> EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [21-26] -Lys/Orn/Cys 38	55
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> QAA <u>J</u> EFIAW LVKGR G-amida		56
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> QAA <u>J</u> EFIAW LVKGR GCA-amida		57
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> QAA <u>J</u> EFIAW LVKGR GCSG-amida		58
HGEGT FTSDV S <u>K</u> YLE <u>J</u> QAAK EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida		59
HGEGT FTSDV S <u>S</u> KLE G <u>J</u> AAK EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida		60
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YKE GQ <u>J</u> AK EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida		61
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YL <u>K</u> GQ <u>A</u> <u>J</u> K EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida		62
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>K</u> QAA <u>J</u> EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		63
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE G <u>K</u> AA <u>K</u> <u>J</u> FIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		64
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE GQ <u>K</u> AK E <u>J</u> IAW LVKGR G[K/O/C]-amida		65
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE GQ <u>A</u> KK EF <u>J</u> AW LVKGR G[K/O/C]-amida		66
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE GQAA <u>K</u> EF <u>J</u> W LVKGR G[K/O/C]-amida		67
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YL <u>K</u> GQAA <u>J</u> EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		68
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>E</u> QAA <u>O</u> EFIAW LVKGR G-amida	cicloE22-026	69
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>E</u> QAA <u>O</u> EFIAW LVKGR GCA-amida	cicloE22-026	70
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>E</u> QAA <u>O</u> EFIAW LVKGR GCSG-amida	cicloE22-026/CSG	71
HGEGT FTSDV S <u>E</u> YLE <u>Q</u> QAAK EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [18-22] -Lys/Orn/Cys 38	72
HGEGT FTSDV S <u>S</u> ELE GQAA <u>K</u> EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [19-23] -Lys/Orn/Cys 38	73
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>E</u> E GQOAK EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [20-24] -Lys/Orn/Cys 38	74
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>E</u> GQA <u>O</u> K EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [21-25] -Lys/Orn/Cys 38	75
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>E</u> QAA <u>O</u> EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [22-26] -Lys/Orn/Cys 38	76
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE G <u>E</u> AA <u>K</u> <u>O</u> FIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [23-27] -Lys/Orn/Cys 38	77
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE GQ <u>E</u> AK E <u>O</u> IAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [24-28] -Lys/Orn/Cys 38	78
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE GQA <u>E</u> K EF <u>O</u> AW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [25-29] -Lys/Orn/Cys 38	79
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE GQAA <u>E</u> EF <u>I</u> W LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [26-30] -Lys/Orn/Cys 38	80
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>E</u> GQAA <u>O</u> EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [21-26] -Lys/Orn/Cys 38	81
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>O</u> QAA <u>E</u> EFIAW LVKGR G-amida		82
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>O</u> QAA <u>E</u> EFIAW LVKGR GCA-amida		83
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>O</u> QAA <u>E</u> EFIAW LVKGR GCSG-amida		84
HGEGT FTSDV S <u>O</u> YLE <u>E</u> QAAK EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida		85
HGEGT FTSDV S <u>S</u> OLE G <u>E</u> AAK EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida		86
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>O</u> E GQ <u>E</u> AK EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida		87
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> O GQ <u>A</u> EK EFIW LVKGR G[K/O/C]-amida		88
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>O</u> QAA <u>E</u> EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		89
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE G <u>O</u> AA <u>K</u> EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		90
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE GQ <u>O</u> AK E <u>E</u> IAW LVKGR G[K/O/C]-amida		91
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE GQ <u>A</u> OK EF <u>E</u> AW LVKGR G[K/O/C]-amida		92
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE GQAA <u>O</u> EF <u>E</u> W LVKGR G[K/O/C]-amida		93
HGEGT FTSDV S <u>S</u> Y <u>L</u> O GQAA <u>E</u> EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		94
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>D</u> QAA <u>O</u> EFIAW LVKGR G-amida	cicloD22-K26	95
HGEGT FTSDV S <u>S</u> YLE <u>D</u> QAA <u>O</u> EFIAW LVKGR GCA-amida	cicloD22-K26	96

ES 2 495 741 T3

Análogo de GLP-1	Ref. interna	SEC ID N°:
HGEGT FTSDV SSYLE <u>D</u> QAAOEFIAW LVKGR GCSG-amida	cicloD22-K26/CSG	97
HGEGT FTSDV SDYLE <u>Q</u> QAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [18-22] -Lys/Orn/Cys 38	98
HGEGT FTSDV SSDLE <u>G</u> QAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [19-23] -Lys/Orn/Cys 38	99
HGEGT FTSDV SSYDE <u>G</u> QOAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida	GB ciclo [20-24] -Lys/Orn/Cys 38	100
HGEGT FTSDV SSYLD <u>G</u> QAOK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [21-25] -Lys/Orn/Cys 38	101
HGEGT FTSDV SSYLE <u>D</u> QAAOEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [22-26] -Lys/Orn/Cys 38	102
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> DAAKOEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [23-27] -Lys/Orn/Cys 38	103
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> QDAK EQIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [24-28] -Lys/Orn/Cys 38	104
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> QADK EFOAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [25-29] -Lys/Orn/Cys 38	105
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> QAADEFIQW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [26-30] -Lys/Orn/Cys 38	106
HGEGT FTSDV SSYLE <u>Q</u> QAADEFIAW LVKGR G-amida		107
HGEGT FTSDV SSYLE <u>Q</u> QAADEFIAW LVKGR GCA-amida		108
HGEGT FTSDV SSYLE <u>Q</u> QAADEFIAW LVKGR GCSG-amida		109
HGEGT FTSDV SOYLE <u>D</u> QAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		110
HGEGT FTSDV SSOLE <u>G</u> DAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		111
HGEGT FTSDV SSYOE <u>G</u> QDAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		112
HGEGT FTSDV SSYLO <u>G</u> QADK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		113
HGEGT FTSDV SSYLE <u>Q</u> QAADEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		114
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> QAAKDFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		115
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> QOAK EDIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		116
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> QAOK EFD <sup>u</sup> AW LVKGR G[K/O/C]-amida		117
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> QAAQEFIDW LVKGR G[K/O/C]-amida		118
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> QAAOEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [21-26] -Lys/Orn/Cys 38	119
HGEGT FTSDV SSYLO <u>G</u> QAAEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		120
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> QAAKEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [21-26] -Lys/Orn/Cys 38	121
HGEGT FTSDV SSYLK <u>G</u> QAAEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		122
HGEGT FTSDV SSYLJ <u>G</u> QAAKEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		123
HGEGT FTSDV SSYLK <u>G</u> QAAJEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		124
HGEGT FTSDV SSYLD <u>G</u> QAAOEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		125
HGEGT FTSDV SSYLO <u>G</u> QAADEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		126
HGEGT FTSDV SSYLD <u>G</u> QAAKEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		127
HGEGT FTSDV SSYLK <u>G</u> QAADEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		128
HGEGT FTSDV SSYL [ <u>Cpa</u> ] <u>G</u> QAAO EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		129
HGEGT FTSDV SSYLO <u>G</u> QAA [ <u>Cpa</u> ] EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		130
HGEGT FTSDV SSYL [ <u>Cpa</u> ] <u>G</u> QAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		131
HGEGT FTSDV SSYLK <u>G</u> QAA [ <u>Cpa</u> ] EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		132
HGEGT FTSDV SSYLB <u>G</u> QAAKEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		133
HGEGT FTSDV SSYLK <u>G</u> QAABEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		134
HGEGT FTSDV SSYLE <u>D</u> QAAKEFIAW LVKGR G-amida	cicloD22-K26	135
HGEGT FTSDV SSYLE <u>D</u> QAAKEFIAW LVKGR GCA-amida	cicloD22-K26	136
HGEGT FTSDV SSYLE <u>D</u> QAAKEFIAW LVKGR GCSG-amida	cicloD22-K26/CSG	137
HGEGT FTSDV SDYLE <u>K</u> QAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [18-22] -Lys/Orn/Cys 38	138
HGEGT FTSDV SSDLE <u>G</u> KAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [19-23] -Lys/Orn/Cys 38	139
HGEGT FTSDV SSYDE <u>G</u> QKAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [20-24] -Lys/Orn/Cys 38	140
HGEGT FTSDV SSYLD <u>G</u> QAKK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [21-25] -Lys/Orn/Cys 38	141
HGEGT FTSDV SSYLE <u>D</u> QAAKEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [22-26]	142



ES 2 495 741 T3

Análogo de GLP-1	Ref. interna	SEC ID N°:
	-Lys/Orn/Cys 38	
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>D</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>K</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [23-27] -Lys/Orn/Cys 38	143
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>D</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>K</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [24-28] -Lys/Orn/Cys 38	144
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [25-29] -Lys/Orn/Cys 38	145
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>K</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [26-30] -Lys/Orn/Cys 38	146
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G-amida		147
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR GCA-amida		148
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR GCSG-amida		149
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>K</u> <u>Y</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		150
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>D</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		151
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>D</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		152
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>Y</u> <u>L</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		153
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>D</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		154
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>D</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		155
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>D</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		156
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>D</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		157
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>D</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		158
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G-amida	GLP1 (7-37) ciclo [Lys16- Glu20]	159
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR GCA-amida	cicloK22-E26	160
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR GCSG-amida	cicloK22-E26/CSG	161
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>K</u> <u>Y</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [18-22] -Lys/Orn/Cys 38	162
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>E</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [19-23] -Lys/Orn/Cys 38	163
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>Y</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>E</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [20-24] -Lys/Orn/Cys 38	164
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>Y</u> <u>L</u> <u>K</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>E</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [21-25] -Lys/Orn/Cys 38	165
HGEGT FTSDV SSYLE <u>K</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [22-26] -Lys/Orn/Cys 38	166
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [23-27] -Lys/Orn/Cys 38	167
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>E</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	GB ciclo [24-28] -Lys/Orn/Cys 38	168
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>E</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [25-29] -Lys/Orn/Cys 38	169
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>E</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [26-30] -Lys/Orn/Cys 38	170
HGEGT FTSDV SS[ <u>Cpa</u> ]LE <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo[19-26] -Lys/Orn/Cys 38	171
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>K</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> [ <u>Cpa</u> ] <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		172
HGEGT FTSDV SS[ <u>Cpa</u> ]LE <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>Q</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo[19-26] -Lys/Orn/Cys 38	173
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>Q</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> [ <u>Cpa</u> ] <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		174
HGEGT FTSDL SSYLE <u>B</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G-amida		175
HGEGT FTSDV SSYLE <u>B</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR GCA-amida		176
HGEGT FTSDV SSYLE <u>B</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR GCSG-amida		177
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>B</u> <u>Y</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>K</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida	G8 ciclo [18-22] -Lys/Orn/Cys 38	178
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>B</u> <u>L</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		179
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>Y</u> <u>B</u> <u>E</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		180
HGEGT FTSDV <u>S</u> <u>S</u> <u>Y</u> <u>L</u> <u>B</u> <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		181
HGEGT FTSDV SSYLE <u>B</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		182
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>B</u> <u>A</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>K</u> <u>F</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		183
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>B</u> <u>A</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>K</u> <u>I</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		184
HGEGT FTSDV SSYLE <u>G</u> <u>Q</u> <u>A</u> <u>B</u> <u>K</u> <u>E</u> <u>F</u> <u>K</u> <u>A</u> <u>W</u> LVKGR G[K/O/C]-amida		185

ES 2 495 741 T3

Análogo de GLP-1	Ref. interna	SEC ID N°:
HGEGT FTSDV SSYLE GQAABEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		186
HGEGT FTSDV SKYLE BQAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		187
HGEGT FTSDV SSYLE KQAABEFIAW LVKGR G-amida		188
HGEGT FTSDV SSYLE KQAABEFIAW LVKGR GCA-amida		189
HGEGT FTSDV SSYLE KQAABEFIAW LVKGR GCSG-amida		190
HGEGT FTSDV SSKLE GBAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		191
HGEGT FTSDV SSYKE GQBAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		192
HGEGT FTSDV SSYLK GQABK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		193
HGEGT FTSDV SSYLE KQAABEFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		194
HGEGT FTSDV SSYLE GKAAKBFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		195
HGEGT FTSDV SSYLE GQKAK EBIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		196
HGEGT FTSDV SSYLE GQAKK EFBW LVKGR G[K/O/C]-amida		197
HGEGT FTSDV SSYLE GQAAKEFIBW LVKGR G[K/O/C]-amida		198
HGEGT FTSDV SSYLE[Cpa]QAAK EFAIW LVKGR G-amida		199
HGEGT FTSDV SSYLE[Cpa]QAAK EFAIW LVKGR GCA-amida		200
HGEGT FTSDV SSYLE [Cpa]QAAK EFAIW LVKGR GCSG-amida		201
HGEGT FTSDV S[Cpa]YLEKQAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		202
HGEGT FTSDV SS[Cpa]LE GKAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		203
HGEGT FTSDV SSY[Cpa]E GQKAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		204
HGEGT FTSDV SSYL[Cpa]GQAKK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		205
HGEGT FTSDV SSYLE[Cpa]QAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		206
HGEGT FTSDV SSYLE G[Cpa]AAK KFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		207
HGEGT FTSDV SSYLE GQ[Cpa]AK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		208
HGEGT FTSDV SSYLE GQA[Cpa]K EFKAW LVKGR G[K/O/C]-amida		209
HGEGT FTSDV SSYLE GQAA[Cpa] EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		210
HGEGT FTSDV SKYLE[Cpa]QAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		211
HGEGT FTSDV SSYLEKQAA[Cpa] EFAIW LVKGR G-amida		212
HGEGT FTSDV SSYLEKQAA[Cpa] EFAIW LVKGR GCA-amida		213
HGEGT FTSDV SSYLEKQAA[Cpa] EFAIW LVKGR GCSG-amida		214
HGEGT FTSDV SSKLE G[Cpa]AAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		215
HGEGT FTSDV SSYKE GQ[Cpa]AK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		216
HGEGT FTSDV SSYLKQQA[Cpa]K EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		217
HGEGT FTSDV SSYLEKQAA[Cpa] EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		218
HGEGT FTSDV SSYLE GKAAK[Cpa]FAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		219
HGEGT FTSDV SSYLE GQKAK E[Cpa]IAW LVKGR G[K/O/C]-amida		220
HGEGT FTSDV SSYLE GQAKK EF[Cpa]AW LVKGR G[K/O/C]-amida		221
HGEGT FTSDV SSYLE GQAAKEFI[Cpa]W LVKGR G[K/O/C]-amida		222
HGEGT FTSDV SSYLE[Cpa]QAAO EFAIW LVKGR G-amida		223
HGEGT FTSDV SSYLE[Cpa]QAAO EFAIW LVKGR GCA-amida		224
HGEGT FTSDV SSYLE[Cpa]QAAO EFAIW LVKGR GCSG-amida		225
HGEGT FTSDV S[Cpa]YLEOQAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		226
HGEGT FTSDV SS[Cpa]LE GOAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		227
HGEGT FTSDV SSY[Cpa]E GQOAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		228
HGEGT FTSDV SSYL[Cpa]GQAOK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		229
HGEGT FTSDV SSYLE[Cpa]QAAO EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		230
HGEGT FTSDV SSYLE G[Cpa]AAK OFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		231
HGEGT FTSDV SSYLE GQ[Cpa]AK EOIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		232
HGEGT FTSDV SSYLE GQA[Cpa]K EFOAW LVKGR G[K/O/C]-amida		233
HGEGT FTSDV SSYLE GQAA[Cpa] EFIOW LVKGR G[K/O/C]-amida		234
HGEGT FTSDV SOYLE[Cpa]QAAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		235
HGEGT FTSDV SSYLEOQAA[Cpa] EFAIW LVKGR G-amida		236
HGEGT FTSDV SSYLEOQAA[Cpa] EFAIW LVKGR GCA-amida		237
HGEGT FTSDV SSYLEOQAA[Cpa] EFAIW LVKGR GCSG-amida		238
HGEGT FTSDV SSOLE G[Cpa]AAK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		239
HGEGT FTSDV SSYOE GQ[Cpa]AK EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		240
HGEGT FTSDV SSYLOGQA[Cpa]K EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		241
HGEGT FTSDV SSYLEOQAA[Cpa] EFAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		242
HGEGT FTSDV SSYLE GOAAK[Cpa]FAIW LVKGR G[K/O/C]-amida		243
HGEGT FTSDV SSYLE GQOAK E[Cpa]IAW LVKGR G[K/O/C]-amida		244
HGEGT FTSDV SSYLE GQAOK EF[Cpa]AW LVKGR G[K/O/C]-amida		245
HGEGT FTSDV SSYLE GQAAOEFI[Cpa]W LVKGR G[K/O/C]-amida		246

ES 2 495 741 T3

Análogo de GLP-1	Ref. interna	SEC ID N°:
A HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	A-GLP-1	247
G HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	G-GLP-1	248
P HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	P-GLP-1	249
S HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	S-GLP-1	250
T HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	T-GLP-1	251
V HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	V-GLP-1	252
MQ HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MQ-GLP1	253
MR HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MR-GLP1	254
MK HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MK-GLP1	255
M HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	M-GLP1	256
MH HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MH-GLP1	257
MHH HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MHH-GLP1	258
MY HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MY-GLP1	259
MI HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MI-GLP1	260
MD HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MD-GLP1	261
ML HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	ML-GLP1	262
MN HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MN-GLP1	263
ME HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	ME-GLP1	264
MW HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MW-GLP1	265
MF HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MF-GLP1	266
MM HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR	MM-GLP1	267
HGEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR GCA-amida		268
HGEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGG G		269
HGEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LKNGG G		270
HGEGT FTSDL SKQME EEAVR LFIEW LKNGG-amida		271
HGEGT FTSDL SKQME ZEAVR LFIEW LKNGG-amida		272
HGEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW L		273
HGEGT FTSDV SSYLE EQAKK EFIAW LVKGR G-amida		274
HGEGT FTSDV SSYLE EQAKK EFIAW LVKGR GCGS-amida		275
HGEGT FTSDV SSYLE GQAKK EFIAW LEKGR K-amida		277
HGEGT FTSDV SSYLEEQAADab EFIAW LVKGR G-amida		279
HGEGT FTSDV SSYLEEQAADab EFIAW LVKGR GCA-amida		280
HGEGT FTSDV SSYLEEQAADab EFIAW LVKGR GCSG-amida		281
HGEGT FTSDV SEYLEDabQAAK EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		282
HGEGT FTSDV SSELE GDabAAK EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		283
HGEGT FTSDV SSYEE GQDabAK EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		284
HGEGT FTSDV SSYLEGQADabK EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		285
HGEGT FTSDV SSYLEEQAADab EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		286
HGEGT FTSDV SSYLE GEAAKDabFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		287
HGEGT FTSDV SSYLE GQEAK EDabIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		288
HGEGT FTSDV SSYLE GQAEK EFDabAW LVKGR G[K/O/C]-amida		289
HGEGT FTSDV SSYLE GQAAEFIDabW LVKGR G[K/O/C]-amida		290
HGEGT FTSDV SSYLEGQAADab EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		291
HGEGT FTSDV SSYLEDabQAAE EFIAW LVKGR G-amida		292
HGEGT FTSDV SSYLEDabQAAE EFIAW LVKGR GCA-amida		293
HGEGT FTSDV SSYLEDabQAAE EFIAW LVKGR GCSG-amida		294
HGEGT FTSDV SDabYLEEQAAK EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		295
HGEGT FTSDV SSDabLE GEAAK EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		296
HGEGT FTSDV SSYDabE GQEAK EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		297
HGEGT FTSDV SSYLDabGQAEK EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		298
HGEGT FTSDV SSYLEDabQAAE EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		299
HGEGT FTSDV SSYLE GDabAAK EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		300
HGEGT FTSDV SSYLE GQDabAK EEIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		301
HGEGT FTSDV SSYLE GQADabK EFEAW LVKGR G[K/O/C]-amida		302
HGEGT FTSDV SSYLE GQAADab EFIEW LVKGR G[K/O/C]-amida		303
HGEGT FTSDV SSYLDabGQAAE EFIAW LVKGR G[K/O/C]-amida		304

El término “análogo de GLP-1” también incluye variantes, fragmentos y derivados de los análogos de GLP-1 anteriores que son equivalentes funcionales a uno de los análogos de GLP-1 anteriores en los que la variante, fragmento o derivado tiene una secuencia de aminoácidos similar (por ejemplo, que comprende sustituciones conservativas) y retiene, a cierto grado, al menos una actividad del análogo de GLP-1.

Las “variantes de GLP-1” incluyen polipéptidos que son “sustancialmente idénticos” (véase la definición arriba) a los análogos de GLP-1 en las familias enumeradas anteriormente y en la Tabla 2. Tales variantes incluyen proteínas que tienen alteraciones de aminoácidos tales como deleciones, inserciones y/o sustituciones. Normalmente, tales alteraciones son conservativas en la naturaleza (véase, por ejemplo, Creighton, 1984, Proteins, W.H. Freeman y  
 5 Company y discusión arriba) de forma que la actividad del polipéptido de variante sea sustancialmente similar a uno de los análogos de GLP-1 que se desvelan en el presente documento (por ejemplo, tiene una actividad de GLP-1 tal como actividad insulínica). En el caso de sustituciones, el aminoácido que sustituye otro aminoácido normalmente tiene propiedades estructurales y/o químicas similares. Inserciones y deleciones con respecto a los análogos de GLP-1 que se enumeran en las familias anteriores normalmente implican 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10  
 10 aminoácidos. En otros casos hay 1, 2, 3, 4 o 5 inserciones o deleciones de aminoácidos.

Una variante de GLP-1 puede tener al menos el 75 %, preferentemente al menos el 85 %, más preferentemente al menos el 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 % de identidad de aminoácidos con un análogo de GLP-1 como se describe en el presente documento (es decir, los análogos en las diferentes familias enumeradas anteriormente y  
 15 aquellas enumeradas en la Tabla 2), siempre que la variante tenga todavía una actividad de GLP-1. Por ejemplo, una variante pueden tener al menos el 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 % de identidad de aminoácidos con un análogo de GLP-1 de SEC ID N°: 7 u 8, a condición de que el aminoácido Xaa<sub>8</sub>, Xaa<sub>23</sub> o cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>45</sub> estén sin alterar. Otras variantes tienen al menos el 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 % de identidad de aminoácidos con un análogo de GLP-1 de SEC ID N°: 11 o 12, a condición de  
 20 que el aminoácido Xaa<sub>8</sub> o cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>41</sub> estén sin alterar. Ciertas otras variantes tienen al menos el 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 % de identidad de aminoácidos con un análogo de GLP-1 de una cualquiera de SEC ID N°: 16-28, a condición de que el aminoácido Xaa<sub>8</sub>, Xaa<sub>22</sub>, o cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>41</sub> cuando están presentes, estén sin alterar. Todavía otras variantes tienen al menos el 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 % de identidad de aminoácidos con un análogo de GLP-1 de una cualquiera de SEC ID N°: 30 a  
 25 246, a condición de que dos aminoácidos seleccionados de Xaa<sub>18</sub>, Xaa<sub>19</sub>, Xaa<sub>20</sub>, Xaa<sub>21</sub>, Xaa<sub>22</sub>, Xaa<sub>23</sub>, Xaa<sub>24</sub>, Xaa<sub>25</sub>, Xaa<sub>26</sub>, Xaa<sub>27</sub>, Xaa<sub>28</sub>, Xaa<sub>29</sub> y Xaa<sub>30</sub> se unan para formar un anillo. Todavía otras variantes tienen al menos el 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 % de identidad de aminoácidos con un análogo de GLP-1 de una cualquiera de SEC ID N°: 247 a 267 con no más de 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos conservativas, a condición de que los aminoácidos Xaa<sub>4</sub>, Xaa<sub>5</sub> o Xaa<sub>6</sub>, cuando estén presentes, estén sin alterar. Todavía otras  
 30 variantes tienen al menos el 75 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o el 99 % de identidad de aminoácidos con un análogo de GLP-1 de una cualquiera de SEC ID N°: 268 a 275 con no más de 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos conservativas.

En ciertas realizaciones, una variante de GLP-1 comprende SEC ID N°: 7 u 8 con no más de 1, 2, 3, 4 o 5  
 35 sustituciones de aminoácidos conservativas, a condición de que las sustituciones de aminoácidos conservativas no estén en el aminoácido Xaa<sub>8</sub>, Xaa<sub>23</sub>, o cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>45</sub> y la variante tenga una actividad de GLP-1 (por ejemplo, actividad insulínica).

En ciertas realizaciones, una variante de GLP-1 comprende SEC ID N°: 11 o 12 con no más de 1, 2, 3, 4 o 5  
 40 sustituciones de aminoácidos conservativas, a condición de que las sustituciones de aminoácidos conservativas no estén en el aminoácido Xaa<sub>8</sub> o cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>41</sub> y la variante tenga una actividad de GLP-1 (por ejemplo, actividad insulínica).

En ciertas realizaciones, una variante de GLP-1 comprende una cualquiera de SEC ID N°: 16-28 con no más de 1, 2,  
 45 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos conservativas, a condición de que las sustituciones de aminoácidos conservativas no estén en el aminoácido Xaa<sub>8</sub>, Xaa<sub>22</sub>, o cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>41</sub>.

En ciertas realizaciones, una variante de GLP-1 comprende una cualquiera de SEC ID N°: 30 a 246 con no más de  
 50 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos conservativas, a condición de que dos aminoácidos seleccionados de Xaa<sub>18</sub>, Xaa<sub>19</sub>, Xaa<sub>20</sub>, Xaa<sub>21</sub>, Xaa<sub>22</sub>, Xaa<sub>23</sub>, Xaa<sub>24</sub>, Xaa<sub>25</sub>, Xaa<sub>26</sub>, Xaa<sub>27</sub>, Xaa<sub>28</sub>, Xaa<sub>29</sub> y Xaa<sub>30</sub> se unan para formar un anillo.

En ciertas realizaciones, una variante de GLP-1 comprende una cualquiera de SEC ID N°: 247 a 267 con no más de  
 55 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos conservativas, a condición de que las sustituciones de aminoácidos conservativas no estén en el aminoácido Xaa<sub>4</sub>, Xaa<sub>5</sub> o Xaa<sub>6</sub>.

Un “derivado de GLP-1” como se usa en el presente documento se refiere a uno de los análogos de GLP-1 enumerados en las familias anteriores y en la Tabla 2 en los que uno o más aminoácidos han sido: 1) sustituidos con el D-aminoácido correspondiente, 2) alterados a un residuo de aminoácido que no se produce naturalmente, y/o 3)  
 60 químicamente modificados. Ejemplos de modificación química incluyen, pero no se limitan a, alquilación, acilación, desamidación, esterificación, fosforilación y glicosilación del esqueleto de péptido y/o cadenas laterales de aminoácidos.

Un “fragmento de GLP-1” se refiere a formas truncadas de los análogos de GLP-1 enumerados en las familias  
 65 anteriores o en la Tabla 2 o variantes o derivados de los mismos. Los fragmentos normalmente se truncan por 1, 2,

3, 4 o 5 aminoácidos con respecto a los análogos de GLP-1 expuestos en las familias anteriores. El truncamiento puede ser en cualquiera del término amino y/o carboxilo.

Los compuestos de GLP-1 como se proporcionan en el presente documento pueden complejarse con cationes metálicos divalentes adecuados. Los complejos metálicos divalentes de los compuestos de GLP-1 como se proporcionan en el presente documento pueden administrarse subcutáneamente como suspensiones, y tienen una velocidad disminuida de la liberación *in vivo*, debido a que tales complejos de los compuestos de GLP-1 como se proporcionan en el presente documento son generalmente insolubles en disoluciones acuosas de pH aproximadamente fisiológico. Ejemplos no limitantes de cationes metálicos divalentes adecuados para la formación de complejos con un compuesto de GLP-1 como se proporciona en el presente documento incluyen  $Zn^{++}$ ,  $Mn^{++}$ ,  $Fe^{++}$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Co^{++}$ ,  $Cd^{++}$ ,  $Ni^{++}$  y similares. Pueden obtenerse complejos de metales divalentes de los compuestos de GLP-1, como se proporcionan en el presente documento, por ejemplo, usando técnicas como se describen en el documento WO 01/98331.

Los compuestos de GLP-1 que se proporcionan pueden comprender simplemente un análogo de GLP-1 como se desvela en el presente documento o incluir un componente adicional, normalmente elegido para prolongar la semivida del análogo *in vivo*. Algunos compuestos de GLP-1, por ejemplo, se pegilan para prolongar la semivida de la molécula y/o reducir la eliminación. Otros análogos de GLP-1 se modifican con un polímero soluble en agua distinto de PEG. Polímeros solubles en agua adecuados, o mezclas de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, hidratos de carbono N-enlazados u O-enlazados, azúcares (por ejemplo, diversos polisacáridos tales como quitosano, goma xantana, celulosa y sus derivados, goma arábica, goma karaya, goma guar, carragenina y agarosa), fosfatos, polietilenglicol (PEG) (incluyendo las formas de PEG que se han usado para derivatizar proteínas, incluyendo mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), alcoxi- o ariloxi-polietilenglicol), monometoxi-polietilenglicol, dextrano (tal como dextrano de bajo peso molecular, por ejemplo, de aproximadamente 6 kD), celulosa, u otros polímeros basados en hidratos de carbono, poli-(N- vinilpirrolidona)polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de poli(óxido de propileno)/óxido de etileno, polioles polioxiethylados (por ejemplo, glicerol), polioxi-etileno-polioxi-propileno, poli(alcohol vinílico) y copolímeros de los anteriores. El compuesto de GLP-1 puede incluir, por ejemplo, varios componentes elegidos para aumentar la semivida *in vivo* del análogo de GLP-1.

Aún otra opción es fusionar el análogo de GLP-1 a otro polipéptido o dominio de polipéptido. Así, el compuesto de GLP-1 puede ser una proteína de fusión en la que los análogos de GLP-1 desvelados en el presente documento se fusionan con diversas proteínas tales como la región Fc de una inmunoglobulina, transferrina, o un componente sanguíneo tal como albúmina de suero (por ejemplo, albúmina de suero humano), o fragmentos de estas proteínas. Secuencias de aminoácidos a modo de ejemplo para albúmina humana se tratan en Lawn y col., 1981, Nucleic Acids Research 9:6102-6114; Meloun y col., 1975, FEBS Lett. 58:136; y Minghetti y col., 1986, J. Biol. Chem. 261:6747). Tales proteínas de fusión pueden prepararse usando técnicas recombinantes convencionales tales como aquellas descritas en el presente documento y como se conoce en la técnica.

Pueden hacerse fusiones en el extremo amino, en el extremo carboxilo del análogo de GLP-1 o en ambos extremos.

Las fusiones pueden ser directas sin ligador ni molécula adaptadora o pueden ser mediante un ligador o molécula adaptadora. Un ligador o molécula adaptadora puede ser uno o más residuos de aminoácido, normalmente de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 residuos de aminoácidos. Un ligador o molécula adaptadora también pueden diseñarse con un sitio de escisión para una endonucleasa de restricción de ADN o para una proteasa para permitir la separación de los restos fusionados. Se apreciará que una vez construidos, los polipéptidos de fusión pueden derivatizarse según los procedimientos descritos en el presente documento.

## B. Pegilación

En ciertas realizaciones se pegila un análogo de GLP-1 como se proporciona en el presente documento. Como se usa en el presente documento, los términos "pegilado" y "pegilación" tienen su significado general en la técnica y normalmente se refieren a, por ejemplo, el procedimiento de modificar químicamente un análogo de GLP-1 como se describe en el presente documento por unión covalente de una o más moléculas de polietilenglicol o un derivado del mismo, tal como haciendo reaccionar un polialquilenglicol, preferentemente un polialquilenglicol activado, con un grupo o resto reactivo adecuado tal como un aminoácido, por ejemplo, lisina, para formar un enlace covalente.

Aunque la "pegilación" se lleva frecuentemente a cabo usando polietilenglicol o derivados del mismo, tal como metoxipolietilenglicol, el término como se usa en el presente documento también incluye cualquier otro polialquilenglicol útil, tal como, por ejemplo, polipropilenglicol. Como se usa en el presente documento, el término "PEG" se refiere a polietilenglicol y sus derivados como se entiende en la materia (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n°: 5.445.090, 5.900.461, 5.932.462, 6.436.386, 6.448.369, 6.437.025, 6.448.369, 6.495.659, 6.515.100 y 6.514.491).

Los análogos de GLP-1 como se proporcionan en el presente documento pueden pegilarse en posiciones aleatorias dentro del péptido, o en posiciones predeterminadas dentro de la molécula, y pueden incluir una o más moléculas unidas, normalmente una, dos, tres, cuatro o cinco moléculas.

65

El polímero usado para la pegilación puede ser de cualquier peso molecular, y puede estar ramificado o sin ramificar. Para polietilenglicol, generalmente el peso molecular está entre aproximadamente 1 kDa y aproximadamente 100 kDa (indicando el término "aproximadamente" que en las preparaciones de polietilenglicol, algunas moléculas pesarán más, algunas menos, que el peso molecular señalado) para facilidad en la manipulación y la fabricación. Por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 kDa. Algunos compuestos de GLP-1 están pegilados con una o más moléculas que tienen menos de 40, 30 o 20 kDa. Pueden usar otros tamaños, dependiendo del perfil terapéutico deseado (por ejemplo, la duración de la semivida en circulación deseada, los efectos, si los hay, sobre la actividad biológica, la facilidad en la manipulación, el grado o ausencia de antigenicidad y otros efectos conocidos del polietilenglicol a una proteína o análogo terapéutico).

Las moléculas de PEG (u otros polímeros solubles en agua descritos en el presente documento) deben unirse a los análogos de GLP-1 con consideración de los efectos sobre los dominios funcionales o antigénicos de los polipéptidos o proteínas. Por ejemplo, el PEG puede unirse covalentemente a residuos de aminoácidos mediante un grupo reactivo, tal como un grupo amino, carboxilo libre o grupo sulfhidrilo. Grupos reactivos son aquellos a los cuales puede unirse una molécula de PEG activada. Ejemplos de residuos de aminoácido que se producen naturalmente que tienen un grupo amino libre incluyen residuos de lisina y los residuos de aminoácidos del extremo N; aquellos que tienen un grupo carboxilo libre incluyen residuos de ácido aspártico, residuos de ácido glutámico y el residuo de aminoácido del extremo C. También pueden usarse grupos sulfhidrilo (por ejemplo, en cisteína) como grupo reactivo para unir las moléculas de polietilenglicol. Las moléculas de PEG también pueden incorporarse por conjugación a grupos funcionales reactivos introducidos sintéticamente como aminoácidos no naturales o alternativamente el PEG puede conjugarse con el péptido usando procedimientos ortogonales durante la síntesis de péptidos.

Puede usarse una variedad de estrategias para la pegilación de un análogo de GLP-1 (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2005/042027, WO 2004/060386, Veronese, 2001, *Biomaterials* 22:405-417; Roberts y col., 2002, *Advanced Drug Delivery Reviews* 54:459-476; véanse también el documento EP 0 401 384 (acoplamiento de PEG a G-CSF) y Malik y col., 1992, *Exp. Hematol.* 20:1028-1035 (que informa de la pegilación de GM-CSF usando cloruro de tresilo). Por ejemplo, el PEG puede ligarse a análogos de GLP-1 mediante enlaces covalentes a lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, o residuos de cisteína. Pueden emplearse una o más químicas de reacción para unir el polietilenglicol a residuos de aminoácido específicos (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína) del análogo de GLP-1 o a más de un tipo de residuos de aminoácido (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína y combinaciones de los mismos) del análogo de GLP-1.

Una estrategia tal es ligar un PEG a una cisteína que es parte del análogo de GLP-1. Como se muestra arriba, varios de los análogos de GLP-1 que se proporcionan incluyen un residuo de cisteína en o próximo al extremo C en el cual puede unirse el PEG. Puede lograrse la unión a cisteína usando diversos enfoques. Un procedimiento común comprende hacer reaccionar una PEG-maleimida con el grupo tiol de cisteína.

Otro enfoque es unir PEG al extremo carboxi del análogo de GLP-1 mediante acoplamiento enzimático (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.343.898).

El PEG puede unirse al análogo de GLP-1 tanto directamente como por un ligador de intervención. Los sistemas sin ligador para unir polietilenglicol a proteínas y polipéptidos se describen en Delgado y col., *Crit. Rev. Thera, Drug Carrier Sys.* 9:249-304, 1992; Francis y col., 1998, *Intern. J. of Hematol.* 68:1-18; patente de EE.UU. n° 4.002.531; patente de EE.UU. n° 5.349.052; documentos WO 95/06058; y WO 98/32466.

Un procedimiento para unir PEG directamente a residuos de aminoácido de análogos de GLP-1 sin un ligador de intervención emplea MPEG tresilado, que se produce por la modificación de monometoxi-polietilenglicol (MPEG) usando cloruro de tresilo ( $\text{ClSO}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ). Tras la reacción de la proteína o polipéptido con MPEG tresilado, el polietilenglicol se une directamente a grupos amina de la proteína o polipéptido. Así, los conjugados de análogo de GLP-1-PEG pueden producirse haciendo reaccionar análogos de GLP-1 con una molécula de PEG que tiene un grupo 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo.

El PEG también puede unirse a análogos de GLP-1 usando varios ligadores de intervención diferentes. Por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 5.612.460 desvela ligadores de uretano para conectar PEG a análogos de GLP-1. Los conjugados de análogos de GLP-1-PEG en los que el PEG se une al análogo de GLP-1 por un ligador también pueden producirse haciendo reaccionar análogos de GLP-1 con compuestos tales como MPEG-succinimidilsuccinato, MPEG activado con 1,1'- carbonildiimidazol, MPEG-2,4,5-tricloropenilcarbonato, MPEG-.rho.-nitrofenolcarbonato, y diversos derivados de MPEG-succinato. En el documento WO 98/32466 se describen varios derivados de polietilenglicol adicionales y químicas de reacción para unir polietilenglicol a proteínas y polipéptidos.

El número de restos de polietilenglicol unidos a cada análogo de GLP-1 (es decir, el grado de sustitución) también puede variar. Por ejemplo, los análogos de GLP-1 pegilados pueden ligarse, en promedio, con 1, 2, 3, 4 o 5, o más moléculas de polietilenglicol. Procedimientos para determinar el grado de sustitución se tratan, por ejemplo, en

Delgado y col., 1992, Crit. Rev. Thera. Drug Carrier Sys. 9:249-304.

Para efectuar la unión covalente de PEG a un análogo de GLP-1, los grupos terminales hidroxilo del PEG deben primero convertirse en grupos funcionales reactivos. Este procedimiento se denomina frecuentemente "activación" y el producto se llama "PEG activado". Frecuentemente se usa metoxi-polietilenglicol (mPEG) rematado distalmente con un grupo funcional reactivo. Un PEG activado tal es derivado de succinimidilsuccinato de PEG (SS-PEG). Véase también Abuchowski y col., 1984, Cancer Biochem. Biophys. 7:175-186; y la patente de EE.UU. n° 5.122.614 que describe polietilenglicol-N-succinimida-carbonato y su preparación.

10 La sección de ejemplos a continuación proporciona orientación detallada sobre las estrategias para pegar los compuestos de GLP-1 que se desvelan en el presente documento.

#### IV. Ácidos nucleicos y procedimientos de preparación de los compuestos y análogos de GLP-1

15 Los análogos de GLP-1 que se proporcionan pueden producirse usando varios procedimientos que se establecen en la materia, que incluyen la síntesis química y/o procedimientos recombinantes. Anteriormente se han expuesto diferentes estrategias para unir PEG al péptido.

Si el análogo de GLP-1 se prepara por síntesis química, tales procedimientos normalmente comprenden enfoques en estado sólido, pero también pueden utilizar químicas basadas en disolución, o combinaciones de enfoques en estado sólido y de disolución. La sección de ejemplos posterior incluye guía detallada de las síntesis de los compuestos de GLP-1 descritos en el presente documento, incluyendo los diversos compuestos cíclicos que incluyen un anillo.

25 Ejemplos de metodologías de estado sólido para sintetizar proteínas se describen por Merrifield, 1964, J. Am. Chem. Soc. 85:2149; y Houghton, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. 82:5132. Los fragmentos del análogo de GLP-1 también pueden sintetizarse y luego unirse juntos. Los procedimientos para realizar tales reacciones se describen por Grant, 1992, Synthetic Peptides: A User Guide, W.H. Freeman y Co., N.Y.; y en "Principles of Peptide Synthesis", 1993 (Bodansky y Trost, ed.), Springer-Verlag, Inc. N.Y. Orientación adicional sobre los procedimientos para preparar péptidos suficientes para guiar al médico habitual en la preparación de los análogos de GLP-1 descritos en el presente documento se proporciona por: Liu y col., 1996, J. Am. Chem. Soc. 118:307-312; Kullmann, 1987, Enzymatic Peptide Synthesis, CRC Press, Boca Raton, FL, pág. 41-59; Dryland y col., 1986, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1:125-137; Jones, 1991, The Chemical Synthesis of Peptides, Clarendon Press; y Bodanszky, M. y Bodanszky A., 1994, The Practice of Peptide Synthesis, 2ª ed., Springer-Verlag).

35 Alternativamente, los análogos de GLP-1 pueden prepararse usando técnicas recombinantes establecidas. Por ejemplo, un análogo de GLP-1 puede expresarse en una célula huésped introduciendo en la célula una construcción de ácido nucleico recombinante que codifica un análogo de GLP-1. Según tales realizaciones, las células se transforman con la construcción de ácido nucleico recombinante usando cualquier procedimiento para introducir polinucleótidos en una célula huésped, que incluye, por ejemplo, encapsidar el polinucleótido en un virus (o en un vector viral) y transducir una célula huésped con el virus (o vector), o por procedimientos de transfección conocidos en la técnica, como se ejemplifica por las patentes de EE.UU. n° 4.399.216, 4.912.040, 4.740.461 y 4.959.455. El procedimiento de transformación usado puede depender de la célula que va a transformarse. Los procedimientos para la introducción de polinucleótidos heterólogos en células de mamífero son muy conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, transfección mediada por dextrano, precipitación con fosfato de calcio, transfección mediada por polibreno, fusión de protoplastos, electroporación, encapsulación de los polinucleótido(s) en liposomas, mezcla de ácido nucleico con lípidos positivamente cargados y microinyección directa del ADN en células y núcleos celulares.

50 Una molécula de ácido nucleico que codifica toda o una porción funcional de la secuencia de aminoácidos del análogo de GLP-1 puede insertarse en un vector de expresión apropiado usando técnicas genéticas recombinantes convencionales. El vector se selecciona normalmente para que sea funcional en la célula huésped particular empleada (es decir, el vector es compatible con la maquinaria de la célula huésped, permitiendo la amplificación y/o expresión del gen). Para una revisión de los vectores de expresión véase Nolan y Shatzman, 1998, Curr. Opin. Biotechnol. 9:447-450.

Los vectores de expresión pueden construirse a partir de un vector de partida conveniente tal como un vector comercialmente disponible. Tales vectores pueden o pueden no contener todas las secuencias flanqueantes deseadas. Si una o más de las secuencias flanqueantes descritas en el presente documento no está ya presente en el vector, pueden obtenerse individualmente y ligarse en el vector. Son muy conocidos para un experto en la materia los procedimientos usados para obtener cada una de las secuencias flanqueantes.

Después de que el vector se haya construido y se haya insertado una molécula de ácido nucleico que codifica el análogo de GLP-1 en el sitio apropiado del vector, el vector completado puede insertarse en una célula huésped adecuada para amplificación y/o expresión del polipéptido. La transformación de un vector de expresión que codifica

el análogo de GLP-1 en una célula huésped seleccionada puede lograrse por procedimientos muy conocidos que incluyen procedimientos tales como transfección, infección, cloruro de calcio, electroporación, microinyección, lipofección, procedimiento con DEAE-dextrano, u otras técnicas conocidas como se describen en el presente documento. El procedimiento seleccionado será en parte una función del tipo de célula huésped que va a usarse.

5 Estos procedimientos y otros procedimientos adecuados son muy conocidos para el experto y se exponen, por ejemplo, en Sambrook y col., 2001, MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL, 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.

Una célula huésped, cuando se cultiva bajo condiciones apropiadas, sintetiza un análogo de GLP-1 que puede recogerse posteriormente del medio de cultivo (si la célula huésped lo secreta en el medio) o directamente de la célula huésped que lo produce (si no se secreta) si se desea la recogida de la proteína. La selección de una célula huésped apropiada dependerá de varios factores diferentes, tales como niveles de expresión deseados, modificaciones de polipéptidos que son deseables o necesarias para la actividad (tal como glicosilación o fosforilación) y facilidad de plegamiento en una molécula biológicamente activa.

15 Las líneas de células de mamífero disponibles como células huésped para la expresión son muy conocidas en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, muchas líneas de células inmortalizadas disponibles de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC), tales como células de ovario de hámster chino (CHO), células HeLa, células de riñón de hámster bebé (BHK), células de riñón de mono (COS), células de carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, Hep G2), y varias otras líneas celulares. En ciertas realizaciones, las líneas celulares pueden seleccionarse mediante la determinación de qué líneas celulares tienen altos niveles de expresión del análogo de GLP-1.

#### V. Utilidades terapéuticas a modo de ejemplo

25 En vista de las diversas actividades asociadas con GLP-1 (véanse los antecedentes), los compuestos de GLP-1 que se describen en el presente documento pueden usarse generalmente para lograr una o más de las siguientes actividades biológicas: 1) estimular la liberación de insulina, 2) reducir los niveles de glucosa en sangre, 3) aumentar los niveles de insulina en plasma, 4) estimular la transcripción de genes específicos de células  $\beta$  (por ejemplo, transportador de GLUT-1, receptor de insulina y hexocinasa-1), 5) aumentar la masa de células  $\beta$  inhibiendo la apoptosis de células  $\beta$  y aumentando la proliferación y replicación de células  $\beta$ , 6) inducir la saciedad, reduciendo así el consumo de alimentos y promoviendo la pérdida de peso, 7) reducir la secreción gástrica, 8) retrasar el vaciado gástrico, y 9) reducir la motilidad gástrica.

Los compuestos de GLP-1 pueden así usarse para tratar varias formas diferentes de diabetes o enfermedades estrechamente relacionadas a ésta, que incluyen, pero no se limitan a, diabetes mellitus tipo I o tipo II, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), diabetes gestacional, síndrome metabólico y diabetes de inicio en la madurez del joven (MODY). Así, los compuestos de GLP-1 pueden usarse para tratar individuos que tienen sensibilidad disminuida a la insulina debido a infección, estrés, accidente cerebrovascular o debido a sensibilidad disminuida inducida durante el embarazo. Otros tipos de diabetes que pueden tratarse son aquellos en los que la diabetes está ligada a otra enfermedad endocrina tal como glucagonoma, aldosteronismo primario, síndrome de Cushing y somatostatina, o diabetes que surge debido a la administración de ciertos fármacos u hormonas (por ejemplo, productos farmacéuticos que contienen estrógeno, fármacos psicoactivos, fármacos antihipertensores y diuréticos de tiazida).

45 Los compuestos de GLP-1 también pueden usarse para tratar diversas enfermedades coronarias y enfermedades asociadas a los trastornos de lípidos, que incluyen, por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis e hipercolesterolemia e infarto de miocardio.

También pueden tratarse con las composiciones de GLP-1 trastornos óseos, osteoporosis y otras enfermedades relacionadas.

Enfermedades adicionales que pueden tratarse con los compuestos de GLP-1 incluyen: obesidad, síndrome del intestino irritable, accidente cerebrovascular, cambios catabólicos después de cirugía, infarto de miocardio e hiperglucemia. Los compuestos de GLP-1 también pueden usarse como sedante.

55 Los compuestos de GLP-1 también pueden usarse profilácticamente, que incluye tratar individuos en riesgo de desarrollar una enfermedad tal como se enumera anteriormente. Como un ejemplo específico, los compuestos pueden administrarse profilácticamente a un individuo en riesgo de diabetes no dependiente de insulina o que llega a ser obeso. Tales individuos incluyen, por ejemplo, aquellos que tienen intolerancia a la glucosa, aquellos que tienen sobrepeso y aquellos con una predisposición genética a las enfermedades anteriores (por ejemplo, individuos de familias con una historia de diabetes).

Puede tratarse una variedad de diferentes sujetos con los compuestos de GLP-1. El término "sujeto" o "paciente" como se usa en el presente documento normalmente se refiere a un mamífero, y frecuentemente, pero no necesariamente, es un humano que tiene o está en riesgo de una de las enfermedades anteriores. Sin embargo, el



sujeto también puede ser un primate no humano (por ejemplo, simio superior, simio inferior, gorila, chimpancé). El sujeto también puede ser un mamífero distinto de un primate tal como un animal veterinario (por ejemplo, un caballo, bovino, oveja o cerdo), un animal doméstico (por ejemplo, gato o perro) o un animal de laboratorio (por ejemplo, ratón o rata).

5

## VI. Composiciones farmacéuticas

### A. Composición

10 Los compuestos de GLP-1 que se proporcionan en el presente documento pueden usarse como principio activo en composiciones farmacéuticas formuladas para el tratamiento de las enfermedades enumeradas en la sección sobre utilidades terapéuticas. Así, los compuestos de GLP-1 que se desvelan pueden usarse en la preparación de un medicamento para su uso en diversas aplicaciones terapéuticas, que incluyen aquellos enumeradas anteriormente.

15 Además del compuesto de GLP-1, las composiciones farmacéuticas también pueden incluir uno o varios de otros agentes terapéuticos que son útiles en el tratamiento de uno o más de los diversos trastornos para los que los compuestos de GLP-1 tienen utilidad. Clases generales de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con ciertas composiciones de GLP-1 incluyen, pero no se limitan a, agentes que liberan insulina, inhibidores de la secreción de glucagón, inhibidores de proteasas, antagonistas del glucagón, agentes contra la obesidad, 20 compuestos que reducen la ingesta de calorías, moduladores selectivos de los receptores de estrógeno, hormonas esteroides o no esteroides, factores de crecimiento y nutrientes dietéticos.

Tales agentes terapéuticos adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes para tratar hiperglucemia, diabetes, hipertensión, obesidad y trastornos óseos. Ejemplos de otros agentes terapéuticos para tratar diabetes que pueden 25 incluirse en las composiciones incluyen aquellos usados en el tratamiento de trastornos de lípidos. Ejemplos específicos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a, secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina, lipostabil, tetrahidrolipstatina), inhibidores de HMG-CoA reductasa (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.346.227; 5.354.772; 5.177.080; 5.385.929; y 5.753.675), ácido nicotínico, inhibidores de MTP (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 5.595.872; 5.760.246; 5.885.983; y 5.962.440), inhibidores de la 30 lipoxigenasa, derivados de ácido fibrótico, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la escualeno sintetasa (véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 4.871.721; 5.712.396; y 4.924.024) e inhibidores del cotransportador ileal de sodio/ácido biliar. Otros agentes antidiabéticos que pueden incorporarse en las composiciones incluyen meglitinidas, tiazolidindionas, biguanidas, secretagogos de insulina, sensibilizadores a la insulina, inhibidores de glucógeno fosforilasa, agonistas de PPAR-alfa, agonistas de PPAR-gamma.

35

Un inhibidor de la actividad de dipeptidilpeptidasa IV también puede incluirse para inhibir la escisión en el extremo N del análogo de GLP-1.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir, dependiendo de la formulación deseada, vehículos o diluyentes 40 farmacéuticamente aceptables no tóxicos que se definen como vehículos comúnmente usados para formular composiciones farmacéuticas para administración animal o humana. El diluyente está seleccionado de manera que no afecte la actividad biológica de la combinación. Ejemplos de tales diluyentes son agua destilada, agua tamponada, solución salina fisiológica, PBS, disolución de Ringer, disolución de dextrosa y disolución de Hank. Además, la composición farmacéutica o formulación puede incluir otros vehículos, adyuvantes o estabilizadores no 45 tóxicos, no terapéuticos, no inmunogénicos, excipientes y similares. Las composiciones también pueden incluir sustancias adicionales para aproximarse a las condiciones fisiológicas, tales como ajuste de pH y agentes de tamponamiento, agentes de ajuste de la toxicidad, agentes humectantes y detergentes.

La composición también puede incluir cualquiera de una variedad de agentes estabilizantes tales como, por ejemplo, 50 un antioxidante. En casos tales como este en los que la composición farmacéutica incluye un polipéptido (por ejemplo, el análogo de GLP-1), el polipéptido puede complejarse con diversos compuestos muy conocidos que potencian la estabilidad *in vivo* del polipéptido, o potencian de otro modo sus propiedades farmacológicas (por ejemplo, aumentan la semivida del polipéptido, reducen su toxicidad, potencian la solubilidad o captación). Ejemplos de tales modificaciones o agentes complejantes incluyen sulfato, gluconato, citrato y fosfato. El análogo de GLP-1 de 55 una composición también puede complejarse con moléculas que potencian sus atributos *in vivo*. Tales moléculas incluyen, por ejemplo, hidratos de carbono, poliaminas, aminoácidos, otros péptidos, iones (por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, manganeso) y lípidos.

Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como parte de un sistema de liberación controlada. 60 Tales sistemas pueden incluir una bomba osmótica implantable, liposomas o un parche transdérmico. Procedimientos para la administración usando bombas se describen, por ejemplo, por Langer, 1990, Science 249:1527-33; y Saudek y col., 1989, N. Engl. J Med. 321:574). Las opciones de administración para usar liposomas se tratan, por ejemplo, por Treat y col., 1989, en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, (Lopez-Berestein y Fidler, eds.), Liss, New York, pág. 353-65; y Langer, 1990, Science 249:1527-33).

65

Orientación adicional referente a formulaciones que son adecuadas para los diversos tipos de administración pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985, Mace Publishing Company, Philadelphia, Pa., 17<sup>a</sup> ed. Para una breve revisión de procedimientos para la administración de fármacos véase Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

5

## 2. Dosificación

Como se observa anteriormente, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. Una "cantidad eficaz" se refiere generalmente a una cantidad que es una cantidad suficiente, pero no tóxica, del principio activo (es decir, compuesto de GLP-1 o análogo de GLP-1) para lograr el efecto deseado, que es una reducción o eliminación en la gravedad y/o frecuencia de síntomas y/o mejora o remedio de la lesión. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para remediar un estado de enfermedad o síntomas, o de otro modo prevenir, dificultar, retardar o invertir la progresión de una enfermedad o cualquier otro síntoma no deseable. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es eficaz para prevenir, dificultar o retardar la aparición de un estado de enfermedad o síntoma.

En general, la toxicidad y eficacia terapéutica del compuesto de GLP-1 puede determinarse según procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares y/o animales experimentales, que incluyen, por ejemplo, determinar la DL<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50 % de la población) y la DE<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación DL<sub>50</sub>/DE<sub>50</sub>. Se desean composiciones que presentan grandes índices terapéuticos.

Los datos obtenidos de los estudios de cultivo celular y/o animal pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificaciones para seres humanos. La dosificación del principio activo normalmente se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE<sub>50</sub> con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

La cantidad de principio activo administrada dependerá de diversos factores que pueden evaluarse por el profesional clínico que atiende, tal como la gravedad de la enfermedad, la edad y tamaño del sujeto que va a tratarse y la propia enfermedad particular. En general, sin embargo, la cantidad total del propio análogo de GLP-1 que se administra normalmente oscila de 1 µg/kg de peso corporal/día a 100 mg/kg/día. En algunos casos, la dosificación oscila de 10 µg/kg/día a 10 mg/kg/día. En otras pautas de tratamiento, el compuesto de GLP-1 se administra a 50 µg/kg/día a 5 mg/kg/día o de 100 µg/kg/día a 1 mg/kg/día.

## 35 C. Administración

Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden administrarse en una variedad de formas diferentes. Ejemplos incluyen administrar una composición que contiene un vehículo farmacéuticamente aceptable por procedimientos orales, intranasales, rectales, tópicos, intraperitoneales, intravenosos, intramusculares, subcutáneos, subdérmicos, transdérmicos, intratecales e intracraneales.

Para administración por vía oral, el principio activo puede administrarse en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos y polvos, o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes y suspensiones. El (Los) componente(s) activo(s) puede(n) encapsularse en cápsulas de gelatina junto con principios inactivos y vehículos en polvo tales como glucosa, lactosa, sacarosa, manitol, almidón, celulosa o derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, sacarina sódica, talco, carbonato de magnesio. Ejemplos de principios inactivos adicionales que pueden añadirse para proporcionar color deseable, sabor, estabilidad, capacidad de tamponamiento, dispersión u otras características deseables conocidas son óxido de hierro rojo, gel de sílice, laurilsulfato de sodio, dióxido de titanio y tinta blanca comestible. Pueden usarse diluyentes similares para hacer comprimidos. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un periodo de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o recubrirse entéricamente para la disgregación selectiva en el tubo gastrointestinal. Formas de dosificación líquidas para administración por vía oral pueden contener colorante y aromatizante para aumentar la aceptación del paciente.

El principio activo, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede prepararse en formulaciones en aerosol (es decir, pueden ser "nebulizados") para administrarse mediante inhalación. Las formulaciones en aerosol pueden disponerse en propulsores aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno.

60

Formulaciones adecuadas para administración rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en el principio activo envasado con una base de supositorio. Bases de supositorio adecuadas incluyen triglicéridos naturales o sintéticos o hidrocarburos de parafina. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación del principio activo envasado con una base, que incluye, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles e hidrocarburos de parafina.

65

Formulaciones adecuadas para administración parenteral tal como, por ejemplo, por vías intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea, incluyen disoluciones acuosas y no acuosas para inyección estéril isotónica que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, espesantes, estabilizadores y conservantes.

Los componentes usados para formular las composiciones farmacéuticas son preferentemente de alta pureza y están sustancialmente libres de contaminantes posiblemente perjudiciales (por ejemplo, al menos calidad de alimento nacional (NF), generalmente al menos calidad analítica, y más normalmente al menos calidad farmacéutica). Además, las composiciones previstas para uso *in vivo* son normalmente estériles. Hasta el punto que un compuesto dado debe sintetizarse antes de uso, el producto resultante está normalmente sustancialmente libre de cualquier agente potencialmente tóxico, particularmente cualquier endotoxina, que pueda estar presente durante el procedimiento de síntesis o de purificación. Las composiciones para administración parental también son estériles, sustancialmente isotónicas y se preparan bajo condiciones de GMP.

## **EJEMPLOS**

Los siguientes ejemplos, que incluyen los experimentos realizados y resultados conseguidos, se proporcionan para fines ilustrativos solo y no deben interpretarse como limitantes de la invención.

### **Ejemplo 1**

#### **Síntesis de compuestos de GLP-1**

##### Síntesis de péptidos

Se usó el siguiente protocolo para generar análogos de GLP-1 como se describe en el presente documento. Se usaron N<sup>α</sup>-Fmoc, aminoácidos protegidos en la cadena lateral, resina de Wang y resina de amida de Rink. Se emplearon las siguientes estrategias de protección de la cadena lateral: Asp(OtBu), Arg(Pbf), Cys(Acm), Glu(OtBu), Glu(O2-PhiPr), His(Trt), Lys(N<sup>ε</sup>-Boc), Lys(N<sup>ε</sup>-Mtt), Ser(OtBu), Thr(OtBu) y Tyr(OtBu). Los derivados de péptido de GLP-1 se sintetizaron en un modo escalonado en un sintetizador de péptidos ABI433 por SPPS usando química de acoplamiento de hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU)/ N,N-diisopropiletilamina (DIEA)/ N,N-dimetilformamida (DMF) a escala de resina de 0,2 mmoles equivalentes (resina de amida de Rink desprotegida con Fmoc). Para cada ciclo de acoplamiento se usaron 1 mmol de N<sup>α</sup>-Fmoc-aminoácido, 4 mmoles de DIEA y 1 mmol de equivalentes de HBTU. La concentración de los aminoácidos Fmoc activados con HBTU fue 0,5 M en DMF, y el tiempo de acoplamiento fue 45 min. Las desprotecciones de Fmoc se llevaron a cabo con dos tratamientos usando piperidina al 30 % en disolución de DMF primero durante 2 min y luego durante 20 min adicionales.

##### Formación de lactamas

La formación de lactamas cadena lateral a cadena lateral se llevó a cabo sobre la resina de péptido protegida con Fmoc del extremo N ensamblada. La resina peptídica se solvato en DCM durante 30 min y se drenó. Los grupos Mtt y 2-PhiPr (que protegen en el sitio de formación del enlace de lactama especificado) se eliminaron con 1 % de TFA en disolución de DCM que contenía 5 % de TIS. El tratamiento de la resina de péptido con el 1 % de TFA en disolución de DCM se repitió 8 veces en incrementos de 30 min, y cada tratamiento fue seguido de amplios lavados con DCM. Entonces, los grupos carboxilo y amino liberados se condensaron mediante la adición de 5 equiv de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio (PyBOP) 0,5 M y se añadieron 10 equiv de DIEA en DMF a la resina de péptido, y se dejó durante 24 h. Entonces, la resina se lavó minuciosamente con DMF, DCM y DCM/MeOH, y se secó.

##### Desprotección y escisión de la cadena lateral de la resina

Tras la síntesis y modificación, la resina se drenó luego y se lavó con DCM, DMF, DCM, y luego se secó a vacío. La resina de péptido se desprotegió y se liberó de la resina mediante tratamiento con una disolución de ácido trifluoroacético (TFA)/1,2-etanoditiol (EDT)/trisisopropil-silano (TIS)/H<sub>2</sub>O (92,5:2,5:2,5:2,5 v/v) a temperatura ambiente durante 90 min. Entonces, los volátiles se eliminaron con una corriente de gas nitrógeno, el péptido en bruto se precipitó dos veces con éter dietílico y se recogió por centrifugación.

##### Desprotección de Acm

El péptido protegido con Cys(Acm) de GLP-1 en bruto se disolvió en AcOH ac al 10 % que contenía acetato de mercurio (II) recientemente añadido (15 mg/ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces se añadió 2-mercaptoetanol ac al 80 % dando una composición 20 % en v/v, se mezcló minuciosamente y

se dejó durante la noche. Entonces se diluyó con TFA ac al 0,1 %, y el precipitado gris que contenía sales de mercurio se eliminó por centrifugación y filtración. Entonces, el péptido desprotegido se sometió a purificación por HPLC de fase inversa.

## 5 Ejemplos específicos

Un protocolo sintético para sintetizar un compuesto de GLP-1 sin un anillo se presenta en la Figura 3, que ilustra el enfoque para sintetizar un análogo que incluye una sustitución de Gly en la posición 8, una sustitución de Aib en la posición 22 y la adición de una cisteína y una alanina en el extremo C (es decir, SEC ID N°: 18).

10

Las Figuras 4-11 ilustran el enfoque para sintetizar una variedad de diferentes compuestos de GLP-1 cíclicos. La Figura 4, por ejemplo, muestra un esquema para formar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de un residuo de ácido glutámico y de lisina se unen para formar una lactama cíclica. La Figura 5 proporciona un enfoque para sintetizar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de un ácido glutámico y la cadena lateral de ornitina se unen para formar una lactama cíclica. La Figura 6 proporciona un enfoque para sintetizar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de un ácido aspártico y la cadena lateral de lisina se unen para formar una lactama cíclica. La Figura 7 proporciona un enfoque para sintetizar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de un ácido aspártico y la cadena lateral de ornitina se unen para formar una lactama cíclica. La Figura 8 proporciona un enfoque para sintetizar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de una lisina y la cadena de ácido glutámico se unen para formar una lactama cíclica. La Figura 9 proporciona un enfoque para sintetizar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de un ácido homoglutámico y la cadena lateral de lisina se unen para formar una lactama cíclica. La Figura 10 proporciona un enfoque para sintetizar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de una 4-carboxi-fenilalanina y la cadena lateral de lisina se unen para formar una lactama cíclica. La Figura 11 proporciona un enfoque para sintetizar un compuesto de GLP-1 cíclico en el que las cadenas laterales de un ácido beta-homoglutámico y la cadena lateral de lisina se unen para formar una lactama cíclica.

### Purificación por HPLC de fase inversa

Se realizó cromatografía de líquidos de alta resolución de fase inversa sobre una columna analítica (C18, 5  $\mu$ m, 0,46 cm  $\times$  25 cm) o una preparativa (C18, 10  $\mu$ m, 2,2 cm  $\times$  25 cm). Las separaciones cromatográficas se consiguieron usando gradientes lineales de tampón B en A (A = 0,1 % de TFA acuoso; B = 90 % de ACN ac que contiene 0,09 % de TFA) normalmente 5-95 % durante 35 min a una velocidad de flujo de 1 ml/min para el análisis analítico y 5-65 % durante 90 min a 20 ml/min para las separaciones preparativas. Las fracciones de HPLC analítica y preparativa se caracterizaron por ES-EM y HPLC de matriz de fotodiodos (PDA), y las fracciones seleccionadas se combinaron y se liofilizaron.

### Espectrometría de masas

Se adquirieron espectros de masas en un espectrómetro de masas de cuadrupolo único equipado con una fuente de ionización a presión atmosférica de pulverización iónica. Las muestras (25  $\mu$ l) se inyectaron en un disolvente en movimiento (10  $\mu$ l/min; 30:50:20 de ACN/MeOH que contiene 0,05 % de TFA) acoplado directamente a la fuente de ionización mediante una interfaz capilar de sílice fundida (50  $\mu$ m de d.i.). La gotitas de muestra se ionizaron a un potencial positivo de 5 kV y se entraron al analizador mediante una placa de interfaz y posteriormente a un orificio (100-120  $\mu$ m de diámetro) a un potencial de 60 V. Se adquirieron espectros de masas de barrido completo sobre el intervalo de masas de 400-2200 Da con un tamaño de la etapa de barrido de 0,1 Da. Las masas moleculares se derivaron de los valores de  $m/z$  observados.

### Pegilación

50

Los péptidos de PEG ligados con tioéter se derivaron de análogos de GLP con tioles de cisteína reactivos manipulados en el sitio de conjugación deseado (véase la Tabla 2). Los derivados de PEG activados fueron todos metoxi-PEG-maleimidas mono-funcionales (mPEG-mal) con MW de 5 kD a 40 kD. La conjugación se logró por alquilación a pH 6. Brevemente, el péptido se disolvió a 2 mg/ml en un tampón libre de amina (fosfato de sodio 50 mM, EDTA 5 mM, pH 6), la mPEG-mal se añadió en un exceso estequiométrico modesto (1,2-1,5 veces) y se dejó reaccionar 0,5-2 h a temperatura ambiente. La reacción se monitorizó por HPLC de fase inversa, se extinguió con  $\beta$ -mercaptoetanol 5 mM, se dejó incubar a temperatura ambiente otros 30 min y luego se purificó.

La purificación se logró por cromatografía de intercambio catiónico preparativa usando SP Sepharose HP (GE Healthcare) y eluyendo con un gradiente lineal de cloruro sódico 0-500 mM. El péptido de PEG eluido se evaluó por RP-HPLC y SDS-PAGE, luego se reunió, se concentró y se dializó en acetato sódico 10 mM, 5 % de sorbitol y pH 4. Las purezas >99 % se determinaron para todos los conjuntos finales por RP-HPLC. El mapeo y secuenciación de péptidos se usaron para confirmar la conjugación con PEG en cada uno de los sitios de unión elegidos como diana.

## 65 **Ejemplo 2**

**Ensayos in vitro****Eficacia in vitro de construcciones de GLP-1**

5

**A. Ensayo indicador de GLP-1R:**

Para comparar la potencia de compuestos de prueba con GLP-1 se generaron líneas de células indicadoras que expresan receptores de GLP-1 humano o de ratón. Se midieron elevados niveles de AMPc mediante expresión potenciada de un gen indicador de luciferasa. Brevemente, células CHOK1 que expresan el receptor de GLP-1 de ratón o humano, además de alojar una construcción de gen indicador de luciferasa regulado por niveles de AMP cíclico, se sembraron 2 días antes del ensayo, luego se cultivaron a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>. La tarde antes del ensayo, las células se lavaron, el medio se sustituyó con medio libre de suero que contenía 0,5 % de albúmina de suero bovino (BSA) sin proteasa y luego se cultivó durante la noche. Las células se expusieron a un intervalo de concentraciones de compuesto de prueba o GLP-1 durante un periodo de 6 horas a 37 °C en medio que contenía 0,5 % de BSA sin proteasa e IBMX 100 µM. Los lisados celulares se ensayaron para actividad de luciferasa usando el sistema de ensayo de luciferasa (Promega Corporation, Madison, WI). La actividad de luciferasa se midió usando un Luminoskan Ascent (Thermo Electron Corporation, Marietta, OH). Los análisis de regresión no lineal de curvas de concentración del compuesto resultante se realizaron usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). La "CE<sub>50</sub>" representa la concentración de compuesto a la que se logra el 50 por ciento de la máxima actividad.

**B. Unión a receptor de GLP-1 in vitro de construcciones**

25 **Preparación de membranas.** Células CHOK1 que expresan tanto receptor de GLP-1 humano como de ratón se recogieron de placas de cultivo de 150 mm usando PBS. Las células se sedimentaron a 1500 rpm durante 10 minutos. Los sedimentos resultantes se homogeneizaron en 15 ml de tampón sacarosa helado (Tris-HCl 25 mM, sacarosa 0,32 M, 0,25 g/l de azida de sodio, pH 7,4) con un homogeneizador de teflón ajustado a vidrio motorizado. El homogeneizado se centrifugó a 48.000 x g a 4 °C durante 10 minutos, se resuspendió en 25 ml de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, 10 mg/ml de BSA sin proteasa, 0,1 mg/ml de STI y 0,1 mg/ml de Pefabloc, pH 7,4) con un Tissue-Tearor (Biospec Products), luego se centrifugó de nuevo a 48.000 x g durante 10 minutos. Los sedimentos se homogeneizaron durante una tercera vez en 15 ml de tampón de ensayo usando el Tissue-Tearor y se centrifugaron de nuevo a 48.000 x g durante 10 minutos. El sedimento resultante se resuspendió en tampón de ensayo a una concentración en peso húmedo de 4 mg/ml.

35

**Ensayo de unión a ligando.** Se realizaron ensayos de unión en placas de fondo en U de 96 pocillos. Las membranas (200 µg de tejido) se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas en tampón de ensayo que contenía <sup>125</sup>I-GLP-1 0,2 nM (PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA) y con un intervalo de concentraciones de compuesto de prueba o GLP-1 en un volumen total de 100 µl. Además, la unión no específica se evaluó en presencia de GLP-1 sin marcar 1 µM. La reacción se terminó por filtración rápida a través de placas de filtro de fibra de vidrio Unifilter-96 GF/C (FilterMate 196 Packard Harvester, PerkinElmer, Shelton, CT) previamente impregnadas en 0,5 % de polietilenimina, seguido de tres lavados con 300 µl de Tris-HCl 50 mM frío, pH 7,4. La radiactividad unida se determinó usando un contador de centelleo y de luminiscencia de microplacas TopCount (Packard Instrument Company, PerkinElmer, Shelton, CT). Los análisis de regresión no lineal de curvas de concentración resultantes se realizaron usando GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). La "CI<sub>50</sub>" representa la concentración de compuesto que reduce el 50 por ciento la unión de <sup>125</sup>I-GLP-1 específica máxima.

45

**Ejemplo 3****50 Ensayos in vivo****A. Ratones db/db:**

Se usó el modelo de ratón diabético db/db en esta selección para examinar adicionalmente compuestos de GLP-1 con respecto a glucosa en sangre alimentada, con esta medición monitorizada a 1, 2, 4, 6 y 24 h. Los ratones db/db están comercialmente disponibles de The Jackson Laboratory JAX® GEMM® Strain – Spontaneous Mutation Congenic Mice, y son homocigóticos para la mutación espontánea de diabetes (*Lep<sup>db</sup>*). Estos ratones se volvieron identificablemente obesos a aproximadamente 3 a 4 semanas de edad. El criterio para la selección para cada ratón para entrar en el estudio fue glucosa en sangre de al menos 300 mg/dl. Ratones db/db de 8,5 semanas de edad (para un estudio crónico de 1-2 semanas) a aproximadamente 10-11 semanas de edad (para un estudio agudo de 1-3 días) se inyectaron una vez con cada compuesto de prueba (experimento agudo) o múltiples veces (experimento crónico). En el día del experimento, los ratones se sangraron a las 9 am (valor de referencia) y luego se entregaron inmediatamente al inyector, que luego inyectó el compuesto de GLP-1 apropiado o +/- control. Entonces, los ratones se dispusieron en una jaula nueva sin pienso, de manera que se limitara cualquier variabilidad en los niveles de glucosa en sangre asociados a los comportamientos de la alimentación. Normalmente se tomaron momentos de

65

tiempo de 1 h, 4 h, 6 h y 24 h. Cuando en el momento de tiempo de 24 horas los valores de glucosa en sangre estuvieron por debajo de cuando empezaron, se tomaron momentos de tiempo adicionales cada 24 h hasta que la glucosa en sangre volvió a los niveles de referencia. Se administró de nuevo pienso normal después del momento de tiempo de 6 h.

5 La taquifilaxia se determinó por múltiples inyecciones. Una segunda inyección del compuesto se administró después de que los niveles de glucosa en sangre volvieran suficientemente a los niveles de referencia iniciales. En este momento fue evidente si el compuesto tenía o no el mismo efecto/eficacia, o si había cualquier taquifilaxia perceptible.

10 B. Ratones C57b16:

Se usaron ratones C57B16 (delgados normales) de 10 a 12 semanas de edad. Estos ratones están comercialmente disponibles mediante cualquier vendedor, tal como Jackson Laboratories o Charles River, y se considera que son normales. El término “delgado” se usa para mostrar la diferencia de estos ratones con ratones db/db obesos. Los ratones C57B16 se aleatorizaron en el peso corporal. El sangrado a las 9 am se realizó para determinar glucosa en sangre de referencia y los compuestos de GLP-1 o PBS se administraron antes de poner los ratones en una jaula sin comida. Después de 4-5 h se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa intraperitoneal (la prueba de tolerancia a la glucosa mide la capacidad del cuerpo para metabolizar glucosa) usando 2 g/kg de dosis de glucosa. Los niveles de glucosa en sangre se midieron 30 min y 90 minutos después de administrar la carga de glucosa y 24 horas o hasta que los niveles de glucosa en sangre volvieron a los valores originales. De estos estudios, el efecto potenciado de la acción de GLP-1 al utilizar la glucosa puede verse como a diferencia de (-)PBS de control.

**Ejemplo 4**

25 **Resultados con compuestos de GLP-1 relacionados con la fórmula I**

Se realizaron experimentos *in vitro* para determinar la unión y potencia del receptor para una clase de moléculas que tienen una sustitución de glicina en la posición 8, una sustitución de cisteína en la posición 22 y un extremo C variable. Se realizaron experimentos como se describe en el Ejemplo 2, y los resultados se resumen en la Tabla 3 a continuación.

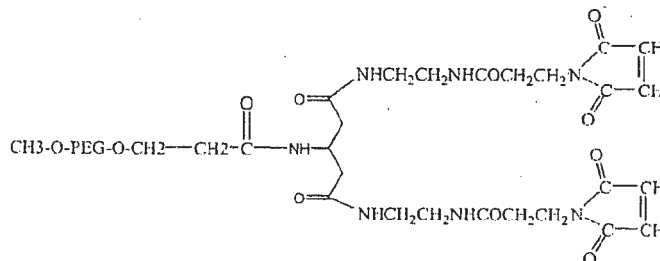
**Tabla 3**

REF INTERNA Nº	SECUENCIA	CI <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> de ratón
	HGEGT FTSDV SSYLE GCAAK EFI AW LVKGR G (SEC ID Nº: 6)	70 nM	0,24 nM	1,4 nM
cgGLP-1	SEC ID Nº: 6 + PEG de 20K	>1 uM	12 nM	245 nM
cgGLP-2	SEC ID Nº: 6 + PEG ramificado de 40k	>1 uM	0,7 nM	3,6 nM
cgGLP-3	SEC ID Nº: 6 + mancuerna de PEG de 8k	84 nM	0,2 nM	5,7 nM
cgGLP-7	SEC ID Nº: 6 + PEG de 30k	>1 uM	0,2 nM	2,9 nM
cgGLP-9	SEC ID Nº: 6 + dímero de PEG de 20k	>1 uM	1 nM	9 nM
	HGEGT FTSDV SSYLE GCAAK EFI AW LVKGR GSSGA PPPS (SEC ID Nº: 7)	100 nM	0,1 nM	0,8 nM
cgGLP-12	SEC ID Nº: 7 + monómero de PEG de 20k	1 uM	1 nM	8 nM
cgGLP-14	SEC ID Nº: 7 + dímero de PEG de 20k	300 nM	0,6 nM	4 nM
	HGEGT FTSDV SSYLE GCAAK EFI AW LKNNG PSSGA PPPS (SEC ID Nº: 8)	100 nM	0,07 nM	0,3 nM
cgGLP-13	SEC ID Nº: 8 + monómero de PEG de 20k	>1 uM	1 nM	3 nM
cgGLP-15	SEC ID Nº: 8 + dímero de PEG de 20k	300 nM	0,8 nM	2 nM

35 Como se indica en la Tabla 3, algunas de estas moléculas se conjugaron con diferentes formas de PEG, produciéndose la conjugación en la cisteína en la posición 23. Por ejemplo, un dímero de PEG de 20k es un polímero de PEG lineal de 20 kD individual con dos péptidos, ambos unidos en el mismo extremo como un tenedor. PEG-(maleimida)<sub>2</sub> “bifurcado” puede obtenerse de Nektar Therapeutics (Huntsville, AL, cat. nº 2D2MOPOF) y tiene la siguiente estructura:

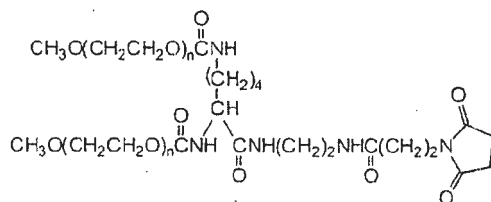
40

Número de catálogo: **2D2D0P0F**  
 Nombre de producto: **M-PEG-(MAL)<sub>2</sub>, MW 20,000**  
 Número de lote: **PT-02D-17**

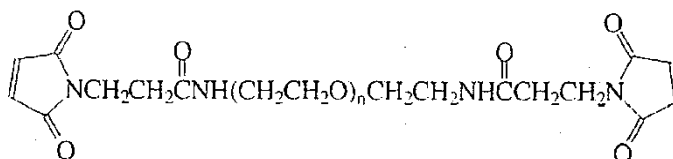


Conjugados de PEG “ramificados” son 2 polímeros unidos en el mismo sitio sobre un único péptido. También puede obtenerse PEG2-maleimida ramificado de Nektar Therapeutics (Huntsville, AL), bajo cat. nº 2D3X0P11 y tiene la siguiente estructura:

Número de catálogo: **2D3X0P11**  
 Nombre de producto: **mPEG2-MAL, MW 20,000**  
 Número de lote: **PT-02B-15**



Otras moléculas (por ejemplo, cgGLP-3) es un conjugado de PEG “de mancuerna”. En esta configuración, 2 péptidos se conjugan con un PEG de 8 kD, uno en cada extremo, como una “mancuerna”. El polímero de mal-PEG-mal de 8 kD también está disponible de Nektar Therapeutics (Huntsville, AL), cat nº ZF-066-05 y tiene la siguiente estructura:



15 **Ejemplo 5**

**Resultados con compuestos de GLP-1 relacionados con la fórmula II**

20 Se realizaron experimentos *in vitro* para determinar la potencia y unión del receptor para compuestos de GLP-1 que tienen una sustitución en la posición 8 y tanto una adición del extremo C CSG como CSGG. Las moléculas pegiladas se conjugaron en la cisteína en la posición 38. Se realizaron experimentos como se describe en el Ejemplo 2, y los resultados se resumen en la Tabla 4 a continuación.

25 **Tabla 4**

REF INTERNA Nº	SECUENCIA	CI <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> de ratón
	HGEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFI AW LVKGR GCSG (SEC ID Nº: 10)	17 nM	0,05 nM	0,32 nM
cgGLP-4 y mgGLP-09A	SEC ID Nº: 10 + PEG de 20k	130 nM	0,23 nM	1,8 nM
cgGLP-5	SEC ID Nº: 10 + PEG ramificado de 40k	>1 uM	0,3 nM	1,5 nM

cgGLP-6	SEC ID N°: 10 + mancuerna de PEG de 8k	11 nM	-0,1 nM	0,8 nM
cgGLP-8	SEC ID N°: 10 + PEG de 30k	170 nM	0,4 nM	3 nM
cgGLP-10	SEC ID N°: 10 + dímero de PEG de 20k	100 nM	0,6 nM	4 nM
cgGLP-16	SEC ID N°: 10 + PEG de 30k	1 uM	0,39 nM	4 nM
	H[Aib]EGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR GCSGG (SEC ID N°: 11)	100 nM	4 nM	>50 nM
cgGLP-17	SEC ID N°: 11 + PEG de 20k	1 uM	20 nM	>100 nM
	H[bAla]EGT FTSDV SSYLE GQAAK EFIAW LVKGR GCSGG (SEC ID N°: 12)	400 nM	>100 nM	indeterminada
cgGLP-18	SEC ID N°: 12 + PEG de 20k	>1 uM	indeterminada	indeterminada
Aib = ácido alfa-aminobutírico bAla = ácido beta-aminopropiónico				

**Ejemplo 6**

**Resultados con compuestos relacionados con la fórmula III**

5

Se realizaron experimentos *in vitro* para determinar la potencia y unión del receptor para compuestos de GLP-1 que tienen tanto una sustitución de Aib (ácido 2-aminoisobutírico) como Aad (ácido 2-aminoadípico) en la posición 22 y sustitución opcional en la posición 8 y en el extremo C. Las moléculas pegiladas se conjugaron en la cisteína en la posición 38. Se realizaron experimentos como se describe en el Ejemplo 2, y los resultados se resumen en la Tabla 5 a continuación.

10

**Tabla 5**

REF INTERNA N°	SECUENCIA	CI <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> de ratón
	HGEGT FTSDV SSYLE [Aib]QAAK EFIAW LVKGR - AMIDA (SEC ID N°: 14)	2,5 nM	16 pM	0,15 nM
	HGEGT FTSDV SSYLE [Aib]QAAK EFIAW LVKGR G-AMIDA (SEC ID N°: 15)	3,5 nM	27 pM	0,12 nM
cgGLP-23	HGEGT FTSDV SSYLE [Aib]QAAK EFIAW LVKGR GC-AMIDA SEC ID N°: 17 + PEG de 20k	300 nM	0,2 nM	3 nM
	HGEGT FTSDV SSYLE [Aib]QAAK EFIAW LVKGR GCA-AMIDA (SEC ID N°: 18)		25 pM	0,2 nM
mgGLP32 mgGLP-20	y SEC ID N°: 18 + PEG de 20k	56 nM	0,13 nM	0,84 nM
	HGEGT FTSDV SSYLE [Aib]QAAK EFIAW LVKGR GCG-AMIDA (SEC ID N°: 20)			
mgGLP-16	SEC ID N°: 20 + PEG de 20k	50 nM	0,2 nM	1,6 nM
	HGEGT FTSDV SSYLE [Aib]QAAK EFIAW LVKGR GCSG (SEC ID N°: 21)	18 nM	68 pM	300 pM
mgGLP19 cgGLP-19	y SEC ID N°: 21 + PEG de 20k	230 nM	0,32 nM	4 nM
	HGEGT FTSDV SSYLE [Aib]QAAK EFIAW LVKGR GCSG-AMIDA (SEC ID N°: 22)	17 nM	45 pM	0,27 nM
cgGLP-24 cgGLP-27, mgGLP-22, mgGLP-33 mgGLP-27	y SEC ID N°: 22 + PEG de 20k	47 nM	0,1 nM	0,84 nM
cgGLP-25	SEC ID N°: 22 + 5k PEG	15 nM	39 pM	0,9 nM
cgGLP-26	SEC ID N°: 22 + 10k PEG	23 nM	59 pM	0,9 nM
cgGLP-28	SEC ID N°: 22 + PEG de 30k	71 nM	0,1 nM	0,8 nM
cgGLP-29	SEC ID N°: 22 + PEG ramificado de 40k	800 nM	0,15 nM	1 nM
	HGEGT FTSDV SSYLE [Aib]QAAK EFIAW LVKGR GCSGG-AMIDA (SEC ID			



REF INTERNA Nº	SECUENCIA	CI <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> de ratón
	Nº: 24)			
mgGLP-15	SEC ID Nº: 24 + PEG de 20k	100 nM	0,2nM	1,8 nM
	H[Aib]EGT FTSDV SSYLE [Aib]QAAK EFAIW LVKGR GCSG (SEC ID Nº: 25)			
cgGLP-20	SEC ID Nº: 25 + mPEG de 20k	30 nM	99 pM	1,5 nM

### Ejemplo 7

#### Resultados con compuestos de GLP-1 cíclico

- 5 Se realizaron experimentos *in vitro* para determinar la potencia y unión del receptor para una variedad de compuestos de GLP-1 en los que las cadenas laterales de ciertos aminoácidos se unieron para formar un anillo (una lactama cíclica). Se realizaron experimentos como se describe en el Ejemplo 2. Las secuencias de los compuestos cíclicos probados se muestran en la Tabla 6 junto con los resultados. Las cadenas laterales de los aminoácidos que participaron en la formación de la lactama cíclica se muestran en negrita y subrayadas. De los compuestos enumerados en la Tabla 6, solo mgGLP-24 se pegiló.

Tabla 6

REF INTERNA Nº	SECUENCIA	CI <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> de ratón
[Gly8]GLP1(7-37) ciclo[Glu14-Lys18]	HGEGT FTSDV SSYLE GQKAK EFAIW LVKGR G AMIDA (SEC ID Nº: 35)		12 pM	0,21 nM
[Gly8]GLP1(7-37) ciclo[Glu15-Lys19]	HGEGT FTSDV SSYLE GQAKK EFAIW LVKGR G AMIDA (SEC ID Nº: 36)		0,15 nM	66 pM
GLP1(7-37) ciclo[Glu15-Lys19; 27-31]	HGEGT FTSDV SSYLE GQAKK EFAIW LEKGR K AMIDA (SEC ID Nº: 277)		indeterminada	indeterminada
[Gly8]ciclo[21- 26]GLP1(7-37)- amida	HGEGT FTSDV SSYLE GQAAKEFAIW LVKGR G AMIDA (SEC ID Nº: 42)		0,6 nM	indeterminada
cicloE22-K26	HGEGT FTSDV SSYLE EQAAKEFAIW LVKGR G - AMIDA (SEC ID Nº: 30)	1,1 nM	9 pM	68 pM
mgGLP24	SEC ID Nº: 30 + mPEG de 20k	48 nM	0,25 nM	0,9 nM
cicloE22-026	HGEGT FTSDV SSYLE EQAAQEFIAW LVKGR G - AMIDA (SEC ID Nº: 69)	3,7 nM	51 pM	0,25 nM
GLP1(7-37) ciclo[Lys16-Glu20]	HGEGT FTSDV SSYLE KQAAEEFAIW LVKGR G AMIDA (SEC ID Nº: 159)		16 pM	0,1 nM
Gly8]GLP1(7-37) ciclo[Glu17-Lys21]	HGEGT FTSDV SSYLE GEAAKKEFAIW LVKGR G AMIDA (SEC ID Nº: 38)		18 pM	0,17 nM
[Gly8]GLP1(7-37) ciclo[Glu18-Lys22]	HGEGT FTSDV SSYLE GQEAKEFAIW LVKGR G AMIDA (SEC ID Nº: 39)		0,8 nM	indeterminada
O= ornitina = aa sin cadena lateral de CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>3</sub>				

### 15 Ejemplo 8

#### Resultados con compuestos de GLP-1 que tienen extensión del extremo N

- 20 Se realizaron experimentos *in vitro* para determinar la potencia y unión del receptor para compuestos de GLP-1 que tienen una extensión del extremo N. Se realizaron experimentos como se describe en el Ejemplo 2, y los resultados se resumen en la Tabla 7 a continuación. No se pegiló ninguno de los compuestos enumerados en la Tabla 7.

Tabla 7

REF INTERNA Nº	SECUENCIA	CI <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> humana	CE <sub>50</sub> de ratón
A-GLP-1	A HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID Nº: 247)	38 nM	0,2 nM	0,8 nM
G-GLP-1	G HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID Nº: 248)	80 nM	1 nM	3 nM
P-GLP-1	P HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID Nº: 249)	38 nM	0,2 nM	1 nM
S-GLP-1	S HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID Nº: 250)	53 nM	0,4 nM	2 nM
T-GLP-1	T HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK	53 nM	0,3 nM	2 nM

	EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 251)			
V-GLP-1	V HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 252)	32 nM	0,2 nM	1 nM
MQ-GLP1	MQ HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 253)	64 nM	0,5 nM	3,0 nM
MR-GLP1	MR HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 254)	590 nM	8 nM	41 nM
MK-GLP1	MK HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 255)	760 nM	4 nM	12 nM
M-GLP1	M HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 256)	18 nM	86 pM	0,5 nM
KH-GLP1	MH HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 257)	350 nM	2 nM	11 nM
MHH-GLP1	MHH HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 258)	350 nM	1,0 nM	5 nM
MY-GLP1	MY HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 259)	57 nM	0,4 nM	1 nM
MI-GLP1	MI HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 260)	75 nM	0,6 nM	6 nM
' MD-GLP1	MD HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 261)	82 nM	0,3 nM	2 nM
ML-GLP1	ML HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 262)	160 nM	0,7 nM	6 nM
MN-GLP1	MN HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 263)	50 nM	0,3 nM	2 nM
ME-GLP1	ME HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 264)	95 nM	1 nM	4 nM
MW-GLP1	MW HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 265)	79 nM	0,8 nM	5 nM
MF-GLP1	MF HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 266)	180 nM	1 nM	6 nM
MM-GLP1	MM HAEGT FTSDV SSYLE GQAAK EFAIW LVKGR (SEC ID N°: 267)	100 nM	0,5 nM	3 nM

### Ejemplo 9

#### **Resultados *in vivo* - Efecto sobre los niveles de glucosa en sangre con el tiempo**

5

Se probaron una variedad de diferentes compuestos de GLP-1, que incluyen representantes de las diferentes clases desveladas en el presente documento (por ejemplo, compuestos que tienen la estructura general de fórmulas I-IV descritas anteriormente), para su capacidad para afectar niveles de glucosa en sangre. En estos experimentos la glucosa en sangre se midió en ratones db/db como se describe en el Ejemplo 3.

10

La Figura 12 muestra la capacidad de cgGLP-17, cgGLP-18, cgGLP-19, mgGLP-09A (véanse las **Tablas 4 y 5** para secuencias y tamaño y tipo de PEG) y mg-GLP-09A para reducir la glucosa en sangre durante un periodo de tiempo de 72 horas. Cada uno de estos compuestos redujo la glucosa en sangre con respecto al control, reduciendo cg-GLP-19 la glucosa en sangre durante el periodo de tiempo más largo (se necesitaron 72 horas a una dosis de 10 ug/ratón para que los niveles de glucosa en el ratón volvieran a los niveles normales). Se realizó otro conjunto de experimentos con cgGLP-19, cgGLP-20, cgGLP-23, cgGLP-24 (véase la **Tabla 5** para secuencias y tamaño y tipo de PEG). Se inyectaron 10 ug de compuesto de GLP-1 en cada ratón. Como se muestra en la Figura 13, estos cuatro compuestos de GLP-1 mostraron capacidad similar para reducir los niveles de glucosa en sangre con el tiempo, causando cada uno una disminución significativa en los niveles de glucosa en sangre durante un periodo de tiempo de 48 horas.

20

Se realizaron otro conjunto de experimentos usando mgGLP-20, cgGLP-26, mgGLP-22 y mgGLP-24 (véanse las **Tablas 5 y 6** para secuencias y tamaño y tipo de PEG). La dosificación fue 10 ug por ratón. Como se muestra en la Figura 14, aunque cada compuesto redujo los niveles de glucosa en sangre, lo hicieron de manera diferente. En este ejemplo, mgGLP-20 y mgGLP-24 redujeron la glucosa durante el mayor periodo de tiempo. Con estos dos compuestos se necesitaron 72 horas para que los niveles de glucosa en sangre volvieran a los niveles normales.

25

### Ejemplo 10

#### 30 **Reducción de la glucosa en sangre en un modo dependiente de la dosis**

Como se describe en el Ejemplo 3, ratones db/db se inyectaron con mgGLP-32 (véase la Tabla 5 para secuencia y tamaño de PEG) a diferentes dosis (5 y 10 µg/ratón). Como se muestra en la Figura 15, mgGLP-32 redujo los niveles de glucosa en sangre durante 24 horas en un modo dependiente de la dosis.

## 5 Ejemplo 11

### Experimentos de GTT eficaces

La acción de GLP-1 sobre la liberación de insulina es mayor en presencia de glucosa que en ausencia de glucosa.

- 10 Ratones C57B16 tienen glucosa en sangre normal, luego es desafiante determinar diferencias en la eficacia entre diferentes análogos de GLP-1 (la ventana para eficacia no es muy ancha). Con el fin de determinar la eficacia entre análogos probados de GLP-1, la GTT se realizó en ratones C57B16 52 horas después de los análogos de GLP-1 o inyecciones de PBS como se describe en el Ejemplo 3. La Figura 16 muestra que mgGLP-20, mgGLP-22 y mgGLP-24 disminuyó la glucosa en sangre al mismo grado durante las primeras 52 horas después de la inyección de los análogos de GLP-1 o PBS (véanse las Tablas 5 y 6 para secuencias y tamaño y tipo de molécula de PEG). A los 30 min en la GTT, la separación entre niveles de glucosa de los ratones tratados con vehículo y los ratones tratados con análogos de GLP-1, demostrando el efecto esperado de los análogos de GLP-1 sobre la reducción de la glucosa en sangre. Por tanto, a los 30 min mgGLP-24 mostró una mayor eficacia que mgGLP-22 y mgGLP-22 mostró una mayor eficacia que mgGLP-20 en reducir la glucosa en sangre durante la GTT.

20

## Ejemplo 12

### Experimentos de múltiples dosis

- 25 Para probar si la taquifilaxia fue o no una cuestión con formas de acción prolongada de compuestos de GLP-1 se realizó un experimento de múltiples dosis en ratones db/db. Se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, excepto que un segundo bolo del compuesto de GLP-1 se inyectó al día siguiente, justamente después de la medición de glucosa en sangre de 24 horas. Como se muestra en la Figura 17, la glucosa en sangre disminuyó al mismo grado en el segundo día con mgGLP-33 (véase la Tabla 5 para secuencia y tamaño de PEG). No se observó 30 taquifilaxia con el compuesto de GLP-1 probado. Se observó el mismo resultado con mgGLP-20 (véase la Tabla 5 para secuencia y tamaño y tipo de PEG).

Además, se realizó un experimento de múltiples dosis de 4 días con mgGLP-32 (véase la **Tabla 5** para secuencia y tamaño y tipo de PEG) en ratones C57B16 normales. Por tanto, para determinar la eficacia se realizó una GTT 35 después de la primera inyección, y una segunda GTT se realizó después de la 4ª inyección. Se realizaron GTT como se describe en el Ejemplo 3. Los resultados que muestran eficiencia de análogos de GLP-1 sobre la glucosa en sangre se muestran en la Figura 18.

- 40 Como se muestra en la Figura 19, la glucosa en sangre disminuyó durante el ayuno de 4 horas con mgGLP-20. Por tanto, no se observó pico de glucosa en sangre durante la primera y segunda GTT en los ratones tratados con mgGLP-20. No se observó taquifilaxia después de la 4ª dosis de mgGLP-20.

## Ejemplo 13

### 45 Estudios de pegilación

Todos los polímeros de PEG activados se obtuvieron de Nektar Therapeutics (Huntsville, AL). Una discusión de las diferentes formas de moléculas de PEG usadas se proporciona en el Ejemplo 4.

- 50 Están disponibles numerosos polímeros de PEG-maleimida que oscilan en tamaño de 5-40 kD, y también pueden contener polímeros de PEG ramificados o tener grupos funcionales multivalentes. Estos polímeros se usaron para determinar un equilibrio óptimo de tamaño de PEG, ramificación de polímeros y valencia de péptidos para farmacocinética mejorada con impacto mínimo sobre la unión del receptor. Los análogos de GLP-1 se prepararon a partir de PEG-maleimidias mono-funcionales lineales de: 5 kD, 10 kD, 20 kD y 30 kD. Por tanto, se probó un PEG 55 ramificado de 40 kD (2 x polímeros de 20 kD)-maleimida. El ensayo de unión *in vitro* resalta una relación inversa entre el tamaño de PEG y la afinidad por receptor, teniendo el polímero de 40 kD ramificado un impacto muy significativo sobre la unión al receptor (Tablas 3-5). Similarmente, el tamaño de PEG influye en la duración de la disminución de glucosa *in vivo*, consiguiendo mayores polímeros normalmente la mayor duración (datos no mostrados). Sin embargo, hay un límite a este efecto y el mayor análogo de PEG-GLP (cgGLP-29) con un polímero 60 de 40 kD ramificado no fue el más activo *in vivo*.

- Las Figuras 20 y 21 muestran resultados para un ensayo indicador de GLP-1 para la activación del receptor de GLP-1 humano por SEC ID N°: 6 y 10, respectivamente, conjugado con: 1) dos polímeros de PEG de 8 kD, uno en cada extremo, como una "mancuerna"; 2) polímero de PEG de 20 kD; 3) polímero de PEG de 30 kD; o 4) polímero de 65 PEG ramificado de 40 kD. De forma interesante, mientras que SEC ID N°: 10 muestra actividad funcional similar por

los conjugados de PEG de 20, 30 y 40 kD, SEC ID N°: 6 muestra una marcada reducción en la actividad con el conjugado de 20 kD, mientras que el conjugado ramificado de 40 kD muestra potencia similar a los conjugados de mancuerna de 30 kD y 8 kD. Esto es a diferencia de la relación inversa observada entre la afinidad de unión del receptor y el tamaño de PEG. La Figura 22 muestra resultados similares del ensayo funcional del receptor de GLP-1 usando SEC ID N°: 22 conjugado con: 1) polímero de PEG de 5 kD; 2) polímero de PEG de 10 kD; 3) polímero de PEG de 20 kD; 4) polímero de PEG de 30 kD; o 5) polímero de PEG ramificado de 40 kD. Los valores de CE<sub>50</sub> correspondientes a estos resultados se resumen en las Tablas 3-5. Con estos conjugados de péptido, los presentes inventores observan potencia *in vitro* similar con todos los tamaños de conjugados de PEG con la excepción del conjugado de PEG de 5 kD que tiene potencia similar al péptido sin conjugar. Se realizó un conjunto *in vivo* de experimentos usando cgGLP-25 (PEG de 5 kDa), cgGLP-26 (PEG de 10 kDa), cgGLP-27 (PEG de 20 kDa) y cgGLP-28 (PEG ramificado de 40 kDa) para determinar el efecto que diferentes tamaños y formas de PEG tienen sobre la capacidad para reducir los niveles de glucosa. Cada uno de estos compuestos tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID N°: 22, pero se diferencian en el tamaño o forma del PEG que está unido como se indica. Se midió la glucosa en sangre en ratones db/db como se describe en el Ejemplo 3. Los diferentes compuestos redujeron la glucosa en sangre de manera diferente, reduciendo cgGLP-27 la glucosa en sangre durante el periodo de tiempo más largo (Figura 23).

LISTADO DE SECUENCIAS

- 20 <110> Gegg, Colin  
Miranda, Leslie  
Winters, Katherine  
Veniant-Ellison, Murielle
- 25 <120> Compuestos de GLP-1  
  
<130> 06-166-A  
  
<150> 60/793.707  
<151> 20-04-2006
- 30 <160> 304  
  
<170> PatentIn versión 3.3
- 35 <210> 1  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial
- 40 <220>  
<223> Sintético  
  
<400> 1
- 45  
  
His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15  
  
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30
- 50 <210> 2  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
  
<220>  
<223> Sintético
- 55 <400> 2

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

5 <210> 3  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 3

Met His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu  
 1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
 20 25 30

15 <210> 4  
 <211> 36  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 4

25

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Gly  
 20 25 30

Gly Gly Gly Cys  
 35

30 <210> 5  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (1)..(1)  
 <223> X es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina,  
 2-amino-histidina, 3-hidroxi- histidina, homohistidina,  
 a-fluorometil-histidina o a-metil-histidina

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys

- 5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa en la posición 10 es Gly o His
- 10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa en la posición 5 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa en la posición 6 es: His, Trp, Phe o Tyr
- 20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa en la posición 7 es Thr o Gly
- 25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa en la posición 8 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (9)..(9)  
<223> Xaa en la posición 9 es Asp o Glu
- 35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (10)..(10)  
<223> Xaa en la posición 10 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys
- 40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (11)..(11)  
<223> Xaa en la posición 11 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Xaa en la posición 12 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (13)..(13)  
<223> Xaa en la posición 13 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (14)..(14)  
<223> Xaa en la posición 14 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico
- 60 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (15)..(15)  
<223> Xaa en la posición 15 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 65

- 5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> Xaa en la posición 16 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (17)..(17)  
<223> Xaa en la posición 17 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (18)..(18)  
<223> Xaa en la posición 18 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (19)..(19)  
<223> Xaa en la posición 19 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico
- 25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (20)..(20)  
<223> Xaa en la posición 20 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (21)..(21)  
<223> Xaa en la posición 21 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (22)..(22)  
<223> Xaa en la posición 22 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (23)..(23)  
<223> Xaa en la posición 23 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (24)..(24)  
<223> Xaa en la posición 24 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys
- 50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (25)..(25)  
<223> Xaa en la posición 25 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (26)..(26)  
<223> Xaa es: Val o Lys
- 60 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (26)..(26)  
<223> Xaa es: Val o Lys
- 65 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

ES 2 495 741 T3

<222> (27)..(27)  
 <223> Xaa es: Lys o Asn

5 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (28)..(28)  
 <223> Xaa es: Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (29)..(29)  
 <223> Xaa es: Arg o Gly

15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (30)..(30)  
 <223> Xaa es: Gly o Pro

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (39)..(39)  
 <223> El resto 39 está unido a un grupo carboxi que está unido a un grupo R1, en el que, R1 es OR2 o NR2R3; R2 y R3 son independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C8)

30 <400> 5

Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Ser  
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
 35

35 <210> 6  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

<400> 6

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

45 Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

50 <210> 7  
 <211> 39  
 <212> PRT  
 <213> Artificial



<220>  
<223> Sintético

5 <400> 7

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

10 <210> 8  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> Artificial

15 <220>  
<223> Sintético

<400> 8

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Cys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser  
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser  
35

20 <210> 9  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> Artificial

25 <220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa en la posición 1 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, a-fluorometil-histidina o a-metil-histidina

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa en la posición 2 es Gly, bAla (ácido 2-aminopropiónico), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, Aib (ácido 2-aminoisobutírico) o un aminoácido alfa-alfa disustituido

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa en la posición 3 es Glu, Asp o Lys

<220>  
<221> MISC\_FEATURE

## ES 2 495 741 T3

- <222> (4)..(4)  
<223> Xaa en la posición 4 es Gly o His
- 5  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa en la posición 5 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 10  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa en la posición 6 es: His, Trp, Phe o Tyr
- 15  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa en la posición 7 es Thr o Gly
- 20  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa en la posición 8 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 25  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (9)..(9)  
<223> Xaa en la posición 9 es Asp o Glu
- 30  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE <222> (10)..(10)  
<223> Xaa en la posición 10 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys
- 35  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (11)..(11)  
<223> Xaa en la posición 11 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 40  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Xaa en la posición 12 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 45  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (13)..(13)  
<223> Xaa en la posición 13 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 50  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (14)..(14)  
<223> Xaa en la posición 14 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico
- 55  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (15)..(15)  
<223> Xaa en la posición 15 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 60  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (15)..(15)  
<223> Xaa en la posición 15 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 65  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE

5 <222> (16)..(16)  
<223> Xaa en la posición 16 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (17)..(17)  
<223> Xaa en la posición 17 es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico, o ácido homoglutámico

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (18)..(18)  
<223> Xaa en la posición 18 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (19)..(19)  
<223> Xaa en la posición 19 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (20)..(20)  
<223> Xaa en la posición 20 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (21)..(21)  
<223> Xaa en la posición 21 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (22)..(22)  
<223> Xaa en la posición 22 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (23)..(23)  
<223> Xaa en la posición 23 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (24)..(24)  
<223> Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (25)..(25)  
<223> Xaa en la posición 25 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys

55 <220>

60 <220>

65 <220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (26)..(26)  
 <223> Xaa en la posición 26 es Leu, Gly, Ala, ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (27)..(27)  
 <223> Xaa en la posición 27 es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys

10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (28)..(28)  
 <223> Xaa en la posición 28 es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (29)..(29)  
 <223> Xaa en la posición 29 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

20

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (30)..(30)  
 <223> Xaa en la posición 30 es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His

25

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> Xaa en la posición 31 es Pro, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (35)..(35)  
 <223> El resto 35 está unido a un grupo carboxi que está unido a un grupo R1, en el que, R1 es OR2 o NR2R3; R2 y R3 son independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C8)

35

<400> 9

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys  
 20 25 30

ser gly gly  
 35

40

<210> 10  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

45

<220>  
 <223> Sintético

<400> 10

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly

5 <210> 11  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> X es Aib

15 <400> 11

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly Gly  
35

20 <210> 12  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> Artificial

25 <220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> X es bAla

<400> 12

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly Gly  
35

35 <210> 13  
<211> 35  
<212> PRT

- <213> Artificial
- <220>  
<223> Sintético
- 5
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa en la posición 1 es: L-histidina, D-histidina,  
10 desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, a-fluorometil-histidina o a-metil-histidina
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa en la posición 2 es Gly, bAla (ácido 2-aminopropiónico),  
15 ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, Aib (ácido 2-aminoisobutírico) o un aminoácido alfa-alfa disustituido
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa en la posición 3 es Glu, Asp o Lys
- 20
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa en la posición 4 es Gly o His
- 25
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa en la posición 5 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 30
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa en la posición 6 es His, Trp, Phe o Tyr
- 35
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa en la posición 7 es Thr o Gly
- 40
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa en la posición 8 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val , Glu, Asp o Lys
- 45
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (9)..(9)  
<223> Xaa en la posición 9 es Asp o Glu
- 50
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (10)..(10)  
<223> Xaa en la posición 10 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys
- 55
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (11)..(11)  
<223> Xaa en la posición 11 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 60
- <220>  
<221> MISC\_FEATURE
- 65

5 <222> (12)..(12)  
<223> Xaa en la posición 12 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (13)..(13)  
10 <223> Xaa en la posición 13 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
15 <222> (14)..(14)  
<223> Xaa en la posición 14 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico

<220>  
20 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (15)..(15)  
<223> Xaa en la posición 15 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

<220>  
25 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> Xaa en la posición 16 es Aib (2-3011 ácido noisobutírico), ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, un aminoácido alfa-alfa disustituido o Aad (ácido 2-aminoadipídico)

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (17)..(17)  
35 <223> Xaa en la posición 17 es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
40 <222> (18)..(18)  
<223> Xaa en la posición 18 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (19)..(19)  
<223> Xaa en la posición 19 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (20)..(20)  
55 <223> Xaa en la posición 20 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
60 <222> (21)..(21)  
<223> Xaa en la posición 21 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

<220>  
65 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (22)..(22)

## ES 2 495 741 T3

<223> Xaa en la posición 22 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

<220>

5 <221> MISC\_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa en la posición 23 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

10 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico

15

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa en la posición 25 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys

20

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Xaa en la posición 26 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

25

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Xaa en la posición 27 es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys

30

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Xaa en la posición 28 es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His

35

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa en la posición 29 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys

40

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (30)..(30)

<223> Xaa en la posición 30 es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His

45

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> Xaa en la posición 32 es Cys, Gly o se omite

50

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> Xaa en la posición 33 es Ala, Gly, Ser, Cys o se omite

55

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> Xaa en la posición 34 es Gly o se omite

60

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (35)..(35)

<223> Xaa en la posición 35 es Gly o se omite

65



ES 2 495 741 T3

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (35)..(35)  
 <223> El resto 35 está unido a un grupo carboxi que está unido a un grupo R1, en el que, R1 es OR2 o NR2R3; R2 y R3 son independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C8)  
 5 <400> 13  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 Xaa Xaa Xaa  
 35  
 10  
 <210> 14  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib  
 20  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (30)..(30)  
 <223> El resto 30 está amidado  
 25  
  
 <400> 14  
 30  
 His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
 20 25 30  
  
 <210> 15  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 35  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 40  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib  
 45  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 amidado  
 50  
  
 <400> 15

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

5  
 <210> 16  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10  
 <220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib

<400> 16

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

20  
 <210> 17  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

25  
 <220>  
 <223> Sintético

30  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib

35  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> El resto 32 está amidado

<400> 17

40  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

45  
 <210> 18  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Sintético

50

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib  
 5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (33)..(33)  
 <223> El resto 33 está amidado  
 10

<400> 18

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

**Ala**

15 <210> 19  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib

<400> 19

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

**Gly**

30 <210> 20  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (33)..(33)  
 <223> El resto 33 está amidado

ES 2 495 741 T3

<400> 20

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Gly

5

<210> 21  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10

<220>  
 <223> Sintético

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib

20

<400> 21

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ser Gly

25

<210> 22  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30

<220>  
 <223> Sintético

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib

40

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (34)..(34)  
 <223> El resto 34 está amidado

<400> 22

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly

5 <210> 23  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<220>  
15 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es Aib

<400> 23

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly Gly  
35

20 <210> 24  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> Artificial

25 <220>  
<223> Sintético

<220>  
30 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es Aib

<220>  
35 <221> MISC\_FEATURE  
<222> (35)..(35)  
<223> El resto 35 está amidado

<400> 24

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly Gly  
35

40

5 <210> 25  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> X es Aib  
  
 15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib  
  
 20 <400> 25  
  
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30  
  
 Ser Gly  
  
 25 <210> 26  
 <211> 35  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 35 <223> X es Aib  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 40 <223> X es Aib  
  
 <400> 26  
  
 His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30  
  
 Ser Gly Gly  
 35  
  
 45 <210> 27  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> X es Aib

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es Aib

15 <400> 27

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Gly  
20 25 30

Cys

20 <210> 28  
<211> 34  
<212> PRT  
<213> Artificial

25 <220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es Aad

<400> 28

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly

35 <210> 29  
<211> 35  
<212> PRT  
<213> Artificial

40 <220>  
<223> Sintético

45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa en la posición 1 es: L-histidina, D-histidina,  
desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, a-fluorometil-histidina o a-metil-histidina

50

## ES 2 495 741 T3

- 5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(2)  
<223> Xaa en la posición 2 es Gly, bAla (ácido 2-aminopropiónico),  
ácido 1-amino-ciclopentanocarboxílico, ácido 2-aminoisobutírico o un aminoácido alfa-alfa disustituido
- 10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (3)..(3)  
<223> Xaa en la posición 3 es Glu, Asp o Lys
- 15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa en la posición 4 es Gly o His
- 20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (5)..(5)  
<223> Xaa en la posición 5 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (6)..(6)  
<223> Xaa en la posición 6 es: His, Trp, Phe o Tyr
- 30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (7)..(7)  
<223> Xaa en la posición 7 es Thr o Gly
- 35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (8)..(8)  
<223> Xaa en la posición 8 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (9)..(9)  
<223> Xaa en la posición 9 es Asp o Glu
- 45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (10)..(10)  
<223> Xaa en la posición 10 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys
- 50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (11)..(11)  
<223> Xaa en la posición 11 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (12)..(12)  
<223> Xaa en la posición 12 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina,  
4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 60 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (13)..(13)  
<223> Xaa en la posición 13 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys,  
homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido  
homoglutámico
- 65 <220>



- 5  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14)..(14)  
 <223> Xaa en la posición 14 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico
- 10  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> Xaa en la posición 15 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 15  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> Xaa en la posición 16 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido nomoglutámico
- 20  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> Xaa en la posición 17 es Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 25  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (18)..(18)  
 <223> Xaa en la posición 18 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 30  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)  
 <223> Xaa en la posición 19 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido nomoglutámico
- 35  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> Xaa en la posición 20 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico
- 40  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (21)..(21)  
 <223> Xaa en la posición 21 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 45  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (22)..(22)  
 <223> Xaa en la posición 22 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 50  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (23)..(23)  
 <223> Xaa en la posición 23 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico
- 55  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (24)..(24)  
 <223> Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido nomoglutámico
- 60  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (24)..(24)  
 <223> Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido nomoglutámico
- 65  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (24)..(24)  
 <223> Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido nomoglutámico

## ES 2 495 741 T3

- 5  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (25)..(25)  
<223> Xaa en la posición 25 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys
- 10  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (26)..(26)  
<223> Xaa en la posición 26 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 15  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (27)..(27)  
<223> Xaa en la posición 27 es Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp o Lys
- 20  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (28)..(28)  
<223> Xaa en la posición 28 es Asn, Lys, Arg, Glu, Asp o His
- 25  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (29)..(29)  
<223> Xaa en la posición 29 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 30  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (30)..(30)  
<223> Xaa en la posición 30 es Gly, Arg, Lys, Glu, Asp o His
- 35  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> Xaa en la posición 31 es Pro, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys
- 40  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> Xaa en la posición 32 es Gly, Ser, Lys, Cys o se omite
- 45  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (33)..(33)  
<223> Xaa en la posición 33 es Gly, Ala, ser, Thr, Ile, Val, Leu, Phe, Pro, Cys o se omite
- 50  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (34)..(34)  
<223> Xaa en la posición 34 es Gly, Cys o se omite
- 55  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (35)..(35)  
<223> Xaa en la posición 35 es Gly o se omite
- 60  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (35)..(35)  
<223> El resto 35 está unido a un grupo carboxi que está unido a un grupo R1, en el que, R1 es OR2 o NR2R3; R2 y R3 son independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C8)
- <400> 29

ES 2 495 741 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 20 25 30

Xaa Xaa Xaa  
 35

5 <210> 30  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 está amidado

<400> 30

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

20 <210> 31  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (33)..(33)  
 <223> El resto 33 está amidado

<400> 31

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

35 Ala

40 <210> 32  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (34)..(34)  
 5 <223> El resto 34 está amidado  
  
 <400> 32  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30  
  
 Ser Gly  
 10  
 <210> 33  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 20  
 <400> 33  
 25  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Glu Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 <210> 34  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 30  
 <220>  
 <223> Sintético  
 35  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 40  
 <400> 34  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Glu Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 45  
 <210> 35  
 <211> 32  
 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

10

<400> 35

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Glu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

15

<210> 36

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

25

<400> 36

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

30

<210> 37

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

35

<220>

<223> Sintético

40

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

45

<400> 37

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 38

ES 2 495 741 T3

<211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 38

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

15 Glu Ala Ala Lys Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

20 <210> 39  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Sintético

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

30 <400> 39

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Glu Ala Lys Glu Lys Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

35 <210> 40  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 40

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Glu Lys Glu Phe Lys Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

5 <210> 41  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 15 <400> 41  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Lys Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 20 <210> 42  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 30 <400> 42  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 35 <210> 43  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 40 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 45 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aad  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 50 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 está amidado  
  
 <400> 43

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

5  
<210> 44  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Artificial

10  
<220>  
<223> Sintético

15  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es Aad

20  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (33)..(33)  
<223> X está amidado

<400> 44

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

25  
Ala  
<210> 45  
<211> 34  
<212> PRT  
<213> Artificial

30  
<220>  
<223> Sintético

35  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es Aad

40  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (34)..(34)  
<223> X está amidado

45  
<400> 45



ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

ser Gly

- 5 <210> 46
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
  
- 10 <220>
- <223> Sintético
  
- 15 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (12)..(12)
- <223> X es Aad
  
- 20 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
  
- <400> 46

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 25 <210> 47
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
  
- 30 <220>
- <223> Sintético
  
- 35 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (13)..(13)
- <223> X es Aad
  
- 40 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
  
- <400> 47

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Xaa Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 45 <210> 48

ES 2 495 741 T3

<211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14)..(14)  
 <223> X es Aad

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 48

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

25

<210> 49  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X es Aad

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

40

<400> 49

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Lys Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

45

<210> 50  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

50

<220>  
 <223> Sintético

55

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X es Aad

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 5 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 50  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gln  
 1 5 10 15  
  
 Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 10  
 <210> 51  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> X es Aad  
 20  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 25  
  
 <400> 51  
 30  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Ala Ala Lys Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 <210> 52  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 35  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 40  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (18)..(18)  
 <223> X es Aad  
 45  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 50  
  
 <400> 52

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Xaa Ala Lys Glu Lys Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

5 <210> 53  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)  
 <223> X es Aad

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 53

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Lys Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

25 <210> 54  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es Aad

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 54

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Lys Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

45 <210> 55  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

50

<220>  
 <223> Sintético

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X es Aad

10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

15

<400> 55

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

20

<210> 56  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es Aad

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 está amidado

<400> 56

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

40

<210> 57  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

45

<220>  
 <223> Sintético

50

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es Aad

<220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (33)..(33)  
 <223> El resto 33 está amidado

5 <400> 57

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ala

10 <210> 58  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es Aad

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (34)..(34)  
 <223> El resto 34 está amidado

<400> 58

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

ser Gly

30 <210> 59  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aad

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

ES 2 495 741 T3

<400> 59

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 60  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (17)..(17)  
<223> X es Aad

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 60

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

25 <210> 61  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (18)..(18)  
<223> X es Aad

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

45 <400> 61

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Lys Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Xaa Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

50 <210> 62  
<211> 32

<212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 5 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)  
 10 <223> X es Aad  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 15 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 62  
  
 His Gl̄y Gl̄u Gl̄y Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gl̄y  
 1 5 10 15  
  
 Gl̄n Ala Xaa Lys Gl̄u Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gl̄y Arg Gl̄y Xaa  
 20 20 25 30  
  
 <210> 63  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 30 <223> X es Aad  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 35 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 63  
 40  
  
 His Gl̄y Gl̄u Gl̄y Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Gl̄u Lys  
 1 5 10 15  
  
 Gl̄n Ala Ala Xaa Gl̄u Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gl̄y Arg Gl̄y Xaa  
 20 25 30  
  
 <210> 64  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 45  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 50  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (21)..(21)  
 55 <223> X es Aad



ES 2 495 741 T3

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 5  
 <400> 64  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Lys Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 10  
 <210> 65  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (22)..(22)  
 <223> X es Aad  
 20  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 25  
 <400> 65  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln Lys Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 30  
 <210> 66  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 35  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (23)..(23)  
 <223> X es Aad  
 40  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 45  
 <400> 66  
 50

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Lys Lys Glu Phe Xaa Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

5 <210> 67  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (24)..(24)  
 <223> X es Aad

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 67

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

25 <210> 68  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es Aad

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 68

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

45 <210> 69  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

50

<220>  
<223> Sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (30)..(30)  
<223> El resto 30 está amidado

10 <400> 69

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

15 <210> 70  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> El resto 32 está amidado

<400> 70

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ala  
20 25 30

30 <210> 71  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Artificial

35 <220>  
<223> Sintético

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (33)..(33)  
<223> El resto 33 está amidado

<400> 71

45 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ser  
20 25 30

Gly

<210> 72  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 15  
 <400> 72  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Glu Tyr Leu Glu Gln  
 1 5 10 15  
 Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 <210> 73  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 20  
 <220>  
 <223> Sintético  
 25  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 30  
 <400> 73  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Glu Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 35  
 <210> 74  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Sintético  
 45  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 <400> 74  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Glu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 50  
 84

5 <210> 75  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 15 <400> 75  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 20 <210> 76  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 25 <220>  
 <223> Sintético  
  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 76  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 35 20 25 30  
  
 40 <210> 77  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 45 <220>  
 <223> Sintético  
  
 50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 77

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 78  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
  
10 <220>  
<223> Sintético  
  
15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
<400> 78

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Glu Ala Lys Glu Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

20 <210> 79  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
  
25 <220>  
<223> Sintético  
  
30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
<400> 79

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Glu Lys Glu Phe Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

35 <210> 80  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
  
40 <220>  
<223> Sintético  
  
45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

ES 2 495 741 T3

<400> 80

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 81  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
15 <222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 81

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gl  
1 5 10 15

20 Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 82  
<211> 30  
<212> PRT  
25 <213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (30)..(30)  
<223> El resto 30 está amidado

35 <400> 82

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
1 5 10 15

Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

40 <210> 83  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
50 <222> (32)..(32)

ES 2 495 741 T3

<223> El resto 32 está amidado

<400> 83

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
1 5 10 15

5 Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ala  
20 25 30

<210> 84

<211> 33

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (33)..(33)

<223> El resto 33 está amidado

20

<400> 84

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
1 5 10 15

Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ser  
20 25 30

Gly

25

<210> 85

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

30

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

35

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 85

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Tyr Leu Glu Glu Gln  
1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

40

<210> 86

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

45

<220>

<223> Sintético



ES 2 495 741 T3

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
5 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
<400> 86  
  
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Leu Glu Gly Glu  
1 5 10 15  
  
Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30  
10  
  
<210> 87  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
15  
  
<220>  
<223> Sintético  
  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
20  
  
<400> 87  
25  
  
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Glu Gly Gln  
1 5 10 15  
  
Glu Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30  
  
<210> 88  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
30  
  
<220>  
<223> Sintético  
35  
  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
40  
  
<400> 88  
  
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Gly Gln  
1 5 10 15  
  
Ala Glu Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30  
45  
  
<210> 89  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
  
<220>  
50

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 89

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
1 5 10 15

Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 90

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 90

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 91

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 91

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Glu Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 92

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

10 <400> 92

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Phe Glu Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

15 <210> 93  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 93

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

30 <210> 94  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

35 <220>  
<223> Sintético

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 94

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

45 <210> 95  
<211> 30  
<212> PRT  
<213> Artificial

ES 2 495 741 T3

<220>  
<223> Sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (30)..(30)  
<223> El resto 30 está amidado

10 <400> 95

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

15 <210> 96  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> El resto 32 está amidado

<400> 96

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ala  
20 25 30

30 <210> 97  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Artificial

35 <220>  
<223> Sintético

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (33)..(33)  
<223> El resto 33 está amidado

45 <400> 97

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ser  
20 25 30

Gly

5 <210> 98  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 15 <400> 98  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Asp Tyr Leu Glu Gln  
 1 5 10 15  
  
 Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 20 <210> 99  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 25 <220>  
 <223> Sintético  
  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 99  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Asp Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 35 20 25 30  
  
 40 <210> 100  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 50 <400> 100

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Asp Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 5 <210> 101
- <211> 31
- <212> PRT
- <213> Artificial
  
- <220>
- 10 <223> Sintético
  
- <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (31)..(31)
- 15 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
  
- <400> 101

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 20 <210> 102
- <211> 31
- <212> PRT
- <213> Artificial
  
- <220>
- 25 <223> Sintético
  
- <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- 30 <222> (31)..(31)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
  
- <400> 102

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 35 <210> 103
- <211> 31
- <212> PRT
- <213> Artificial
  
- <220>
- 40 <223> Sintético
  
- <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- 45 <222> (31)..(31)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
  
- 50 <400> 103

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Asp Ala Ala Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 104  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
  
10 <220>  
<223> Sintético  
  
15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
<400> 104

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Asp Ala Lys Glu Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

20 <210> 105  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
  
25 <220>  
<223> Sintético  
  
30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
<400> 105

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Asp Lys Glu Phe Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

35 <210> 106  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial  
  
40 <220>  
<223> Sintético  
  
45 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
50 <400> 106

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Asp Glu Phe Ile Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

- 5 <210> 107
- <211> 30
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 10 <220>
- <223> Sintético
- 15 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (30)..(30)
- <223> El resto 30 está amidado
- <400> 107

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
 1 5 10 15

Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

- 20 <210> 108
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 25 <220>
- <223> Sintético
- 30 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> El resto 32 está amidado
- 35 <400> 108

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
 1 5 10 15

Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ala  
 20 25 30

- 40 <210> 109
- <211> 33
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 45 <220>
- <223> Sintético
- <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (33)..(33)
- <223> El resto 33 está amidado



ES 2 495 741 T3

<400> 109

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
 1 5 10 15

Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ser  
 20 25 30

Gly

5

<210> 110  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10

<220>  
 <223> Sintético

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

20

<400> 110

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Tyr Leu Glu Asp Gln  
 1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

25

<210> 111  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30

<220>  
 <223> Sintético  
 <220>

35

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 111

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Leu Glu Gly Asp  
 1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

40

<210> 112  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

45

<220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 5 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 112  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Glu Gly Gln  
 1 5 10 15  
  
 Asp Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 10  
 <210> 113  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 20  
 <400> 113  
 25  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Gly Gln  
 1 5 10 15  
  
 Ala Asp Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 <210> 114  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 30  
 <220>  
 <223> Sintético  
 35  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 40  
 <400> 114  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
 1 5 10 15  
  
 Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 45  
 <210> 115  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

ES 2 495 741 T3

<220>  
<223> Sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

10 <400> 115

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Ala Ala Lys Asp Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

15 <210> 116  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 116

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Asp Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

30 <210> 117  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

35 <220>  
<223> Sintético

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 117

45 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Phe Asp Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

50 <210> 118  
<211> 31  
<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

10

<400> 118

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Asp Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

15

<210> 119

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

25

<400> 119

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

30

<210> 120

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

35

<220>

<223> Sintético

40

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

45

<400> 120

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Gly Gln  
 1 5 10 15

Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

50

<210> 121

<211> 32

<212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 5 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 10 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 121  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 15  
 <210> 122  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 20  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 25  
 <400> 102  
 30  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 35  
 <210> 123  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 40  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X es Aad  
 45  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 50  
 <400> 123

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

5 <210> 124  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 10 <220>  
 <223> Sintético  
 15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es Aad  
 20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 <400> 124

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

25 <210> 125  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 <400> 125

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

40 <210> 126  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 45 <220>  
 <223> Sintético

ES 2 495 741 T3

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

5

<400> 126

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Gly Gln  
 1 5 10 15

Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

10

<210> 127  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

20

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 127

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

25

<210> 128  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30

<220>  
 <223> Sintético

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

40

<400> 128

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

45

<210> 129  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

5 <222> (15)..(15)

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

10 <222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 129

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

15

<210> 130

<211> 31

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

25

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

30

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

35

<400> 130

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Gly Gln  
1 5 10 15

Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

40

<210> 131

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

45 <223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (15)..(15)

50 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

55 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado



<400> 131

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

5

<210> 132  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10

<220>  
 <223> Sintético

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

25

<400> 132

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

30

<210> 133  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

35

<220>  
 <223> Sintético

40

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

45

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 133

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

50

ES 2 495 741 T3

<210> 134  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>  
 10 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es ácido beta-glutámico  
 <220>  
 15 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 <400> 134  
 20 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 <210> 135  
 <211> 31  
 25 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 30 <220>  
 <221> X  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 35 <400> 135  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30  
 <210> 136  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 40 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 45 <222> (33)..(33)  
 <223> El resto 33 está amidado  
 50 <400> 136

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ala

- 5 <210> 137
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- 10 <223> Sintético
- <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (34)..(34)
- 15 <223> El resto 34 está amidado
- <400> 137

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

- 20 <210> 138
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 25 <220>
- <223> Sintético
- <220>
- 30 <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
- <400> 138

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Asp Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

- 35 <210> 139
- <211> 32
- <212> PRT
- 40 <213> Artificial
- <220>
- <223> Sintético
- 45 <220>
- <221> MISC\_FEATURE

ES 2 495 741 T3

<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 139

5

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Asp Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 140  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10

<220>  
<223> Sintético

15

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

20

<400> 140

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Asp Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

25

<210> 141  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

30

<220>  
<223> Sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

35

<400> 141

40

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 142  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

45

<220>  
<223> Sintético

50

<220>  
<221> MISC\_FEATURE

ES 2 495 741 T3

<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 142

5

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 143  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10

<220>  
<223> Sintético

15

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

20

<400> 143

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Asp Ala Ala Lys Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

25

<210> 144  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

30

<220>  
<223> Sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

35

<400> 144

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Asp Ala Lys Glu Lys Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

40

<210> 145  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

45

<220>  
<223> Sintético

ES 2 495 741 T3

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

5

<400> 145

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Asp Lys Glu Phe Lys Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

10

<210> 146  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

15

<220>  
 <223> Sintético

20

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 146

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Asp Glu Phe Ile Lys Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

25

<210> 147  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30

<220>  
 <223> Sintético

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 está amidado

40

<400> 147

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

45

<210> 148  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

5 <222> (33)..(33)

<223> El resto 33 está amidado

<400> 148

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

10 Ala

<210> 149

<211> 34

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (34)..(34)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

25 <400> 149

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly

30 <210> 150

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

35 <223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

40 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 150

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Asp  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 151  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 15 <400> 151  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Asp Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 20 <210> 152  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 30 <400> 152  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Lys Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln Asp Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 35 20 25 30  
  
 40 <210> 153  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 50 <400> 153



ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Asp Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

5 <210> 154  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 15 <400> 154

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Asp Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

20 <210> 155  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 30 <400> 155  
 35

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

40 <210> 156  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 50 <400> 156

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys Glu Asp Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 157  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 157

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Lys Glu Phe Asp Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

20 <210> 158  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

25 <220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

35 <400> 158

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Asp Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

40 <210> 159  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

45 <220>  
<223> Sintético

50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> El resto 31 está amidado

ES 2 495 741 T3

<400> 159

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

5 <210> 160  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (33)..(33)  
<223> El resto 33 está amidado

<400> 160

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

20 Ala  
25 <210> 161  
<211> 34  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (34)..(34)  
<223> El resto 34 está amidado

35 <400> 161

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly

40 <210> 162  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

5 <222> (32)..(32)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 162

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

10 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 163

<211> 32

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

25

<400> 163

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 164

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

30

<220>

<223> Sintético

35

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

40

<400> 164

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Lys Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Glu Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

45

<210> 165

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> Sintético

5

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

10

<400> 165

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Glu Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

15

<210> 166

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

25

<400> 166

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

30

<210> 167

<211> 32

<212> PRT

<213> Artificial

35

<220>

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

40

<400> 167

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

45

<210> 168

ES 2 495 741 T3

<211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 168

15 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10  
 Gln Lys Ala Lys Glu Glu Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

20 <210> 169  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 169

35 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10  
 Gln Ala Lys Lys Glu Phe Glu Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

40 <210> 170  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 170

50 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

<210> 171  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>  
 10 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13)..(13)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
 <220>  
 15 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 <400> 171  
 20  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Xaa Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 <210> 172  
 <211> 32  
 25 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 30  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
 35  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 40  
 <400> 172  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 <210> 173  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 45  
 <220>  
 <223> Sintético  
 50  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

ES 2 495 741 T3

<222> (13)..(13)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

5 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

10 <400> 173

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Xaa Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

15 <210> 174  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 174

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Leu Glu Gly Gln  
 1 5 10 15

Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

35 <210> 175  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 está amidado

<400> 175



ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

- 5 <210> 176
- <211> 33
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 10 <220>
- <223> Sintético
- 15 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (16)..(16)
- <223> X es ácido beta-glutámico
- 20 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (33)..(33)
- <223> El resto 33 está amidado
- <400> 176

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ala

- 25 <210> 177
- <211> 34
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 30 <220>
- <223> Sintético
- 35 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (16)..(16)
- <223> X es ácido beta-glutámico
- 40 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (34)..(34)
- <223> El resto 177 está amidado
- 45 <400> 177

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

ser Gly

- 5 <210> 178
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 10 <220>
- <223> Sintético
- 15 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (12)..(12)
- <223> X es ácido beta-glutámico
- 20 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
- <400> 178

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

- 25 <210> 179
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 30 <220>
- <223> Sintético
- 35 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (13)..(13)
- <223> X es ácido beta-glutámico
- 40 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
- <400> 179

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Xaa Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

45

<210> 180  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14)..(14)  
 <223> X es ácido beta-glutámico  
 15  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 20  
 <400> 180  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Lys Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 25  
 <210> 181  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 30  
 <220>  
 <223> Sintético  
 35  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X es ácido beta-glutámico  
 40  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 <400> 181  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Lys Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 45  
 <210> 182  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 50  
 <220>  
 <223> Sintético  
 55  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE

ES 2 495 741 T3

<222> (16)..(16)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

10

<400> 182

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

15

<210> 183  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

20

<220>  
 <223> Sintético

25

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 183

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

35

<210> 184  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

40

<220>  
 <223> Sintético

45

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (18)..(18)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

50

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 184

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Xaa Ala Lys Glu Lys Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 185  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (19)..(19)  
<223> X es ácido beta-glutámico

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 185

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Lys Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly xaa  
20 25 30

25 <210> 186  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (20)..(20)  
<223> X es ácido beta-glutámico

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 186

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Lys Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

45 <210> 187  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

50

<220>  
 <223> Sintético

5

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

15

<400> 187

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

20

<210> 188  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 32 está amidado

<400> 188

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

40

<210> 189  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

45

<220>  
 <223> Sintético

50

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

55

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE

<222> (33)..(33)  
 <223> El resto 33 está amidado

<400> 189

5

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ala

<210> 190  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10

<220>  
 <223> Sintético

15

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

20

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (34)..(34)  
 <223> El resto 34 está amidado

25

<400> 190

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ser Gly

<210> 191  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30

<220>  
 <223> Sintético

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

40

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

45

<400> 191

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 5 <210> 192
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 10 <220>
- <223> Sintético
- 15 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (18)..(18)
- <223> X es ácido beta-glutámico
- 20 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
- <400> 192

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Lys Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Xaa Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 25 <210> 193
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 30 <220>
- <223> Sintético
- 35 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (19)..(19)
- <223> X es ácido beta-glutámico
- 40 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
- <400> 193

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 50 <210> 194
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial



<220>  
<223> Sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (20)..(20)  
<223> X es ácido beta-glutámico

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

15 <400> 194

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

20 <210> 195  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

25 <220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (21)..(21)  
<223> X es ácido beta-glutámico

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 195

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

40 <210> 196  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

45 <220>  
<223> Sintético

50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (22)..(22)  
<223> X es ácido beta-glutámico

55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

5 <400> 196

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Lys Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

10 <210> 197  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (23)..(23)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 197

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Lys Lys Glu Phe Xaa Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

30 <210> 198  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (24)..(24)  
 <223> X es ácido beta-glutámico

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 198

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

5 <210> 199  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 está amidado  
 <400> 199

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

25 <210> 200  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (33)..(33)  
 <223> El resto 33 está amidado  
 <400> 200

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

45 Ala  
 <210> 201

<211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 5 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 10 <222> (16)..(16)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 15 <222> (34)..(34)  
 <223> El resto 34 está amidado  
 <400> 201  
 20 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30  
 Ser Gly  
 <210> 202  
 <211> 32  
 25 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (12)..(12)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 40 <400> 202  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 45 <210> 203  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 50 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (13)..(13)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

5 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

10 <400> 203

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Xaa Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

15 <210> 204  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (14)..(14)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

30 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 204

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

35 <210> 205  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 205

55

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 206  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 206

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

25 <210> 207  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (17)..(17)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 207

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Xaa Ala Ala Lys Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

45 <210> 208  
<211> 32  
<212> PRT

<213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 5  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (18)..(18)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
 10  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 15  
 <400> 208  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Xaa Ala Lys Glu Lys Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 20  
 <210> 209  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Sintético  
 30  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
 35  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 40  
 <400> 209  
 40  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Lys Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 45  
 <210> 210  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 50  
 <220>  
 <223> Sintético  
 55  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
 <220>

ES 2 495 741 T3

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

5 <400> 210

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Lys Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

10 <210> 211  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

25 <400> 211

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

30 <210> 212  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 está amidado

50 <400> 212



ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

5  
<210> 213  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Artificial

10  
<220>  
<223> Sintético

15  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (20)..(20)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (33)..(33)  
<223> El resto 33 está amidado

<400> 213  
His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ala

25  
<210> 214  
<211> 34  
<212> PRT  
<213> Artificial

30  
<220>  
<223> Sintético

35  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (20)..(20)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

40  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (34)..(34)  
<223> El resto 34 está amidado

<400> 214

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ser Gly

5 <210> 215  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
  
 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
  
 15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 20 <400> 215  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Lys Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 25 <210> 216  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 30 <220>  
 <223> Sintético  
  
 35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (18)..(18)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 216  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Lys Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln xaa Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
  
 45 <210> 217  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
  
 50 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

5 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

10 <400> 217

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Lys Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

15 <210> 218  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

30 <400> 218

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Lys  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

35 <210> 219  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (21)..(21)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

50 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

55 <400> 219

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5  
<210> 220  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10  
<220>  
<223> Sintético

15  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (22)..(22)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 220

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Lys Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

25  
<210> 221  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

30  
<220>  
<223> Sintético

35  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (23)..(23)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

40  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 221

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Lys Glu Phe Xaa Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

50  
<210> 222  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (24)..(24)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

15 <400> 222

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15  
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

20 <210> 223  
<211> 30  
<212> PRT  
<213> Artificial

25 <220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (30)..(30)  
<223> El resto 30 está amidado

<400> 223

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

40 Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

45 <210> 224  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)

ES 2 495 741 T3

<223> El resto 32 está amidado

<400> 224

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

5 Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ala  
20 25 30

<210> 225

<211> 33

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> El resto 33 está amidado

25

<400> 225

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ser  
20 25 30

Gly

<210> 226

30

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

35

<223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (12)..(12)

40

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

45

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 226

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Gln  
1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5  
<210> 227  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

10  
<220>  
<223> Sintético

15  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (13)..(13)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 227

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Xaa Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

25  
<210> 228  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

30  
<220>  
<223> Sintético

35  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (14)..(14)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

40  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 228

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

45  
<210> 229  
<211> 31  
<212> PRT  
50 <213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

5 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (15)..(15)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

10 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

15 <400> 229

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

20 <210> 230  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

25 <220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (16)..(16)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 230

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

40 <210> 231  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

45 <220>  
<223> Sintético

50 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (17)..(17)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

55 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)



ES 2 495 741 T3

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 231

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

5 Xaa Ala Ala Lys Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 232

<211> 31

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

15

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (18)..(18)

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

25

<400> 232

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Xaa Ala Lys Glu Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 233

30 <211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

35 <223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (19)..(19)

40 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

45 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 233

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

50

<210> 234  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
 15  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 20  
 <400> 234  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 25  
 <210> 235  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 30  
 <220>  
 <223> Sintético  
 35  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina  
 40  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 40  
 <400> 235  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Tyr Leu Glu Xaa Gln  
 1 5 10 15  
 Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 45  
 <210> 236  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 50  
 <220>  
 <223> Sintético  
 55  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)

ES 2 495 741 T3

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

5 <222> (30)..(30)

<223> El resto 30 está amidado

<400> 236

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
1 5 10 15

10 Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

<210> 237

<211> 32

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

25 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (32)..(32)

<223> El resto 32 está amidado

30 <400> 237

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
1 5 10 15

Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ala  
20 25 30

<210> 238

35 <211> 33

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

40 <223> Sintético

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (19)..(19)

45 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

<400> 238

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
 1 5 10 15

Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys Ser  
 20 25 30

Gly

5 <210> 239  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 239

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Leu Glu Gly Xaa  
 1 5 10 15

Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

25 <210> 240  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 240

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Glu Gly Gln  
 1 5 10 15

Xaa Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

45 <210> 241

ES 2 495 741 T3

<211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (18)..(18)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

15

<400> 241

20

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Gly Gln  
 1 5 10 15

Ala Xaa Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

<210> 242  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)  
 <223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

40

<400> 242

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gln  
 1 5 10 15

Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

45

<210> 243  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

50

<220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)

55

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

<220>

<221> MISC\_FEATURE

5 <222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 243

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

10 Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 244

<211> 31

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

20 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

25 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

30 <400> 244

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 245

<211> 31

<212> PRT

35 <213> Artificial

<220>

<223> Sintético

40 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

45 <220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

50 <400> 245

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Glu Phe Xaa Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 246  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (23)..(23)  
<223> X es 4-carboxi-fenil-alanina

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 246

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

25 <210> 247  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

30 <220>  
<223> Sintético

<400> 247

Ala His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

35 <210> 248  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

40 <220>  
<223> Sintético

45 <400> 248

ES 2 495 741 T3

Gly His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

5 <210> 249  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético  
<400> 249

Pro His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

15 <210> 250  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

20 <220>  
<223> Sintético  
<400> 250

Ser His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

25 <210> 251  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

30 <220>  
<223> Sintético  
<400> 251

Thr His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

40 <210> 252  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

45 <220>  
<223> Sintético



ES 2 495 741 T3

<400> 252

Val His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

5

<210> 253  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10

<220>  
<223> Sintético

<400> 253

15

Met Gln His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

20

<210> 254  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

25

<400> 254

Met Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

30

<210> 255  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

35

<400> 255

Met Lys His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

40

<210> 256  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

45

ES 2 495 741 T3

<220>  
<223> Sintético

5 <400> 256

Met His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu  
1 5 10 15

Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

10 <210> 257  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

15 <220>  
<223> Sintético

<400> 257

Met His His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

20 <210> 258  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

30 <400> 258

Met His His His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr  
1 5 10 15

Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly  
20 25 30

Arg

35 <210> 259  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

40 <220>  
<223> Sintético

<400> 259

Met Tyr His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

ES 2 495 741 T3

<210> 260  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 5 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10 <400> 260  
  
 Met Ile His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
 1 5 10 15  
  
 Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
 20 25 30  
  
 <210> 261  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 15 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 20 <400> 261  
  
 Met Asp His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
 1 5 10 15  
  
 Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
 20 25 30  
  
 <210> 262  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 25 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 30 <400> 262  
  
 Met Leu His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
 1 5 10 15  
  
 Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
 20 25 30  
 35  
  
 <210> 263  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 40 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 45 <400> 263

ES 2 495 741 T3

Met Asn His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

5  
<210> 264  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10  
<220>  
<223> Sintético  
<400> 264

Met Glu His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

15  
<210> 265  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

20  
<220>  
<223> Sintético  
<400> 265

Met Trp His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

25  
<210> 266  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

30  
<220>  
<223> Sintético  
<400> 266

35  
Met Phe His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

40  
<210> 267  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

ES 2 495 741 T3

<400> 267

Met Met His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu  
1 5 10 15

Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg  
20 25 30

5

<210> 268  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Artificial

10

<220>  
<223> Sintético

15

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (33)..(33)  
<223> El resto 33 está amidado

20

<400> 268

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Ala

25

<210> 269  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

30

<220>  
<223> Sintético

<400> 269

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly  
20 25 30

35

<210> 270  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

40

<220>  
<223> Sintético

<400> 270

45

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Lys Asn Gly Gly Gly  
 20 25 30

5 <210> 271  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (30)..(30)  
 <223> El resto 30 está amidado  
 15 <400> 271

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly  
 20 25 30

20 <210> 272  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 30 <222> (16)..(16)  
 <223> X es Aib  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 35 <222> (30)..(30)  
 <223> El resto 30 está amidado  
 <400> 272

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Xaa  
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly  
 20 25 30

40 <210> 273  
 <211> 26  
 <212> PRT  
 45 <213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 50 <400> 273

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu  
20 25

5 <210> 274  
<211> 31  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (31)..(31)  
15 <223> El resto 31 está amidado

<400> 274

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

20 Gln Ala Lys Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
20 25 30

25 <210> 275  
<211> 34  
<212> PRT  
<213> Artificial

<220>  
<223> Sintético

30 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (34)..(34)  
<223> El resto 34 está amidado

35 <400> 275

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Gln Ala Lys Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
20 25 30

Gly Ser

40 <210> 276  
<211> 33  
<212> PRT  
<213> Artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<220>  
<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(1)  
 <223> Xaa en la posición 1 es Met o se omite

5 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa en la posición 2 es Met, His o se omite

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa en la posición 3 es Met, Ala, Gly, Pro, Ser, Thr, Val, Gln, Arg, Lys, His, Tyr, Ile, Asp, Leu, Asn, Glu, Trp o Phe

15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (33)..(33)  
 <223> El resto 33 está unido a un grupo carboxi que está unido a un grupo R1, en el que, R1 es OR2 o NR2R3; R2 y R3 son independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C8)

20 <400> 276

Xaa Xaa Xaa His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Trp  
 1 5 10 15  
 Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly  
 20 25 30

Arg

25 <210> 277  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 está amidado

40 <400> 277

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Lys Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Glu Lys Gly Arg Lys  
 20 25 30

45 <210> 278  
 <211> 4  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

50 <220>  
 <223> Sintético

<400> 278  
 Cys Ser Gly Gly  
 1

<210> 279



<211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5 <220>  
 <223> Sintético

10 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico  
 <400> 279

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

15 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 20 25 30

20 <210> 280  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

<220>  
 <223> Sintético

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

30 <400> 280

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ala

35 <210> 281  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

40 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

45 <400> 281

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ser Gly

5 <210> 282  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

15 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 282

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Glu Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

25 <210> 283  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 283

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Glu Leu Glu Gly  
 1 5 10 15

45 Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

<210> 284

<211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (18)..(18)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

15

<400> 284

20

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Glu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Xaa	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	Xaa
			20					25					30		

<210> 285  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

40

<400> 285

45

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Xaa	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	Xaa
			20					25					30		

<210> 286  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

50

<220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

55

<220> '  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 5 <400> 286  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu  
 1 5 10 15  
  
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 10 <210> 287  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (21)..(21)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico  
 20  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 25 <400> 287  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Glu Ala Ala Lys Xaa Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 30 <210> 288  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 35 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (22)..(22)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico  
 40  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 45  
 50 <400> 288

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Glu Ala Lys Glu Xaa Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5  
<210> 289  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10  
<220>  
<223> Sintético

15  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (23)..(23)  
<223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

20  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 289

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Glu Lys Glu Phe Xaa Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

25  
<210> 290  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

30  
<220>  
<223> Sintético

35  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (24)..(24)  
<223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

40  
<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 290

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Xaa Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

45  
<210> 291  
<211> 32  
<212> PRT

<213> Artificial  
 <220>  
 <223> Sintético  
 5  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (20)..(20)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico  
 10  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 15  
 <400> 291  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 20 25 30  
 <210> 292  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico  
 30  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (31)..(31)  
 <223> El resto 31 está amidado  
 35  
 <400> 292  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15  
 Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly  
 40 20 25 30  
 <210> 293  
 <211> 33  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 45  
 <220>  
 <223> Sintético  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico  
 50  
 <220>  
 55

<221> MISC\_FEATURE  
 <222> (33)..(33)  
 <223> El resto 33 está amidado

5 <400> 293

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ala

10 <210> 294  
 <211> 34  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

20 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

25 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (34)..(34)  
 <223> El resto 34 está amidado

<400> 294

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Cys  
 20 25 30

Ser Gly

30 <210> 295  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (12)..(12)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 295

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Xaa Tyr Leu Glu Glu  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

5 <210> 296  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

10 <220>  
<223> Sintético

15 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (13)..(13)  
<223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

20 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

<400> 296

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Xaa Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Glu Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

25 <210> 297  
<211> 32  
<212> PRT  
<213> Artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (14)..(14)  
<223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

40 <220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (32)..(32)  
<223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

45 <400> 297

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Xaa Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Glu Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

<210> 298



ES 2 495 741 T3

<211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

5

<220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (15)..(15)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

10

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

15

<400> 298

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
 1 5 10 15

Gln Ala Glu Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

<210> 299  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

25

<220>  
 <223> Sintético

30

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (16)..(16)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

35

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado

40

<400> 299

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa  
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30

45

<210> 300  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial

50

<220>  
 <223> Sintético

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (17)..(17)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico

55

ES 2 495 741 T3

<220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 5 <400> 300  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Xaa Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 10 <210> 301  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial  
 15 <220>  
 <223> Sintético  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 20 <222> (18)..(18)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico  
  
 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 25 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
  
 <400> 301  
  
 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
 1 5 10 15  
  
 Gln Xaa Ala Lys Glu Glu Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
 20 25 30  
 30 <210> 302  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 35 <213> Artificial  
  
 <220>  
 <223> Sintético  
 40 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (19)..(19)  
 <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico  
 45 <220>  
 <221> MISC\_FEATURE  
 <222> (32)..(32)  
 <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado  
 50 <400> 302

ES 2 495 741 T3

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Xaa Lys Glu Phe Glu Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 5 <210> 303
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 10 <220>
- <223> Sintético
- 15 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (20)..(20)
- <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico
- 20 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
- <400> 303

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Xaa Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

- 25 <210> 304
- <211> 32
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 30 <220>
- <223> Sintético
- 35 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (15)..(15)
- <223> X es alfa, ácido gamma-diaminobutírico
- 40 <220>
- <221> MISC\_FEATURE
- <222> (32)..(32)
- <223> X es Lys, Orn o Cys y está amidado
- <400> 304

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Xaa Gly  
1 5 10 15

Gln Ala Ala Glu Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly Xaa  
20 25 30

45

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de GLP-1 que comprende un análogo de GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula I (SEC ID N°: 5):

5

Xaa<sub>7</sub>-**Gly**-Xaa<sub>9</sub>-Xaa<sub>10</sub>-Xaa<sub>11</sub>-Xaa<sub>12</sub>-Xaa<sub>13</sub>-Xaa<sub>14</sub>-Xaa<sub>15</sub>-Xaa<sub>16</sub>-Xaa<sub>17</sub>-Xaa<sub>18</sub>-Xaa<sub>19</sub>-Xaa<sub>20</sub>-Xaa<sub>21</sub>-Xaa<sub>22</sub>-**Cys**-Xaa<sub>24</sub>-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Xaa<sub>30</sub>-Xaa<sub>31</sub>-Xaa<sub>32</sub>-Xaa<sub>33</sub>-Xaa<sub>34</sub>-**Gly**-Xaa<sub>36</sub>-Xaa<sub>37</sub>-**Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Pro-Ser**-C(O)-R<sub>1</sub>

10 en la que

R<sub>1</sub> es OR<sub>2</sub> o NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

15 Xaa en la posición 7 es: L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, 3-hidroxi-histidina, homohistidina, α-fluorometil-histidina o α-metil-histidina;

Xaa en la posición 9 es Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 10 es Gly o His;

Xaa en la posición 11 es Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 12 es: His, Trp, Phe o Tyr;

20 Xaa en la posición 13 es Thr o Gly;

Xaa en la posición 14 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa en la posición 15 es Asp o Glu;

Xaa en la posición 16 es Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Trp o Lys;

Xaa en la posición 17 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

25 Xaa en la posición 18 es Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 19 es Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Gln, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

30 Xaa en la posición 20 es Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Met, Trp, Tyr, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 21 es Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 22 es Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

35 Xaa en la posición 24 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 25 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 26 es Lys, homolisina, Arg, Gln, Glu, Asp, His, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico o ácido homoglutámico;

40 Xaa en la posición 27 es Leu, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 28 es Phe, Trp, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

45 Xaa en la posición 29 es Ile, Leu, Val, Ala, Phe, Asp, Glu, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 30 es Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys, homolisina, ornitina, 4-carboxi-fenilalanina, ácido beta-glutámico, ácido beta-homoglutámico o ácido homoglutámico;

Xaa en la posición 31 es Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp o Lys;

50 Xaa en la posición 32 es Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp o Lys;

Xaa<sub>33</sub> es: Val o Lys;

Xaa<sub>34</sub> es: Lys o Asn;

Xaa<sub>36</sub> es: Arg o Gly;

Xaa<sub>37</sub> es: Gly o Pro;

55

en la que el compuesto tiene una actividad de GLP-1, en la que dicha actividad de GLP-1 es actividad insulínica.

2. El compuesto de GLP-1 de la reivindicación 1, en la que el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 7 a 8 con no más de 5 sustituciones conservativas de aminoácidos, a condición de que las sustituciones conservativas de aminoácidos no estén en el aminoácido Xaa<sub>8</sub>, Xaa<sub>23</sub>, y cualquiera de Xaa<sub>38</sub> a Xaa<sub>45</sub>.

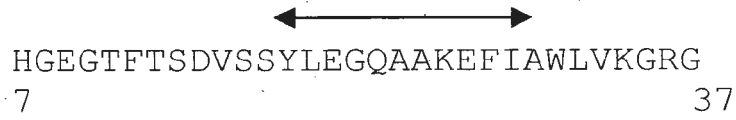
3. El compuesto de GLP-1 de la reivindicación 1, en el que el análogo de GLP-1 tiene la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 7 a 8.

65

4. El compuesto de GLP-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que se modifica covalentemente con un polímero soluble en agua.
5. El compuesto de GLP-1 de la reivindicación 4, en el que el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que  
5 consiste en polietilenglicol, monometoxi-polietilenglicol, dextrano, celulosa, poli-(N-vinilpirrolidona)polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de poli(óxido de propileno)/óxido de etileno, polioles polioxietilados y alcohol polivinílico.
6. El compuesto de GLP-1 de la reivindicación 4, en el que el polímero soluble en agua se selecciona del grupo que  
10 consiste en polietilenglicol y dextrano.
7. El compuesto de GLP-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el análogo de GLP-1 está pegilado.
8. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz  
15 del compuesto de GLP-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
9. Uso de un compuesto de GLP-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de una  
composición farmacéutica para tratar un sujeto con un trastorno metabólico, en el que el trastorno metabólico se  
20 selecciona del grupo de diabetes, obesidad y síndrome metabólico.
10. Un compuesto de GLP-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de un sujeto  
con un trastorno metabólico, en el que el trastorno metabólico se selecciona del grupo de diabetes, obesidad y  
síndrome metabólico.
- 25 11. Uso de un compuesto de GLP-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la preparación de una  
composición farmacéutica para potenciar la expresión de insulina o promover la secreción de insulina en un sujeto.
12. Un compuesto de GLP-1 de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en potenciar la expresión de  
insulina o promover la secreción de insulina en un sujeto.  
30

**Posiciones de lactama:**

18-22, 19-23, 20-24, 21-25, 22-26, 23-27, 24-28, 25-29, 26-30



**Fig. 1**

Fig. 2A

[Gly8]ciclo [18-22]GLP1(7-37)-Lys/Orn38

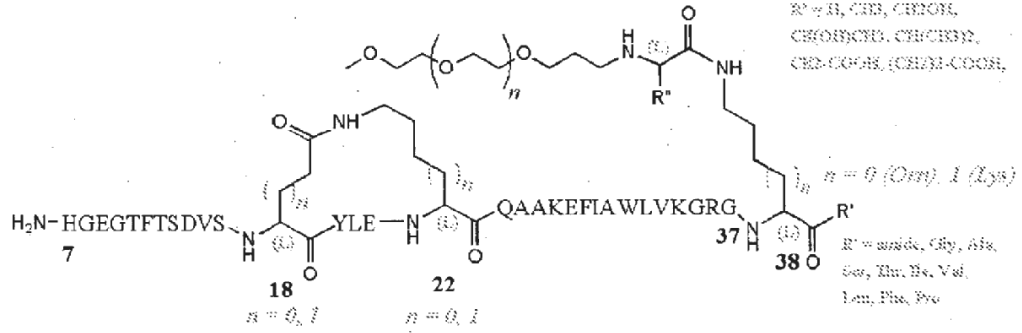


Fig. 2B

[Gly8]ciclo [19-23]GLP1(7-37)-Lys/Orn38

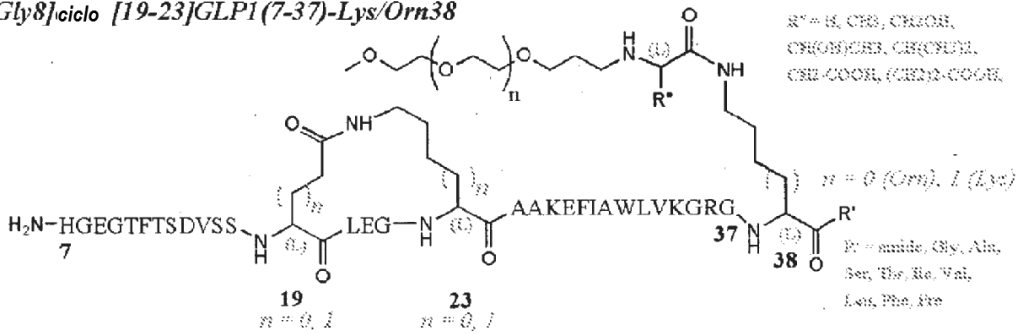


Fig. 2C

[Gly8] ciclo [20-24]GLP1(7-37)-Lys/Orn38

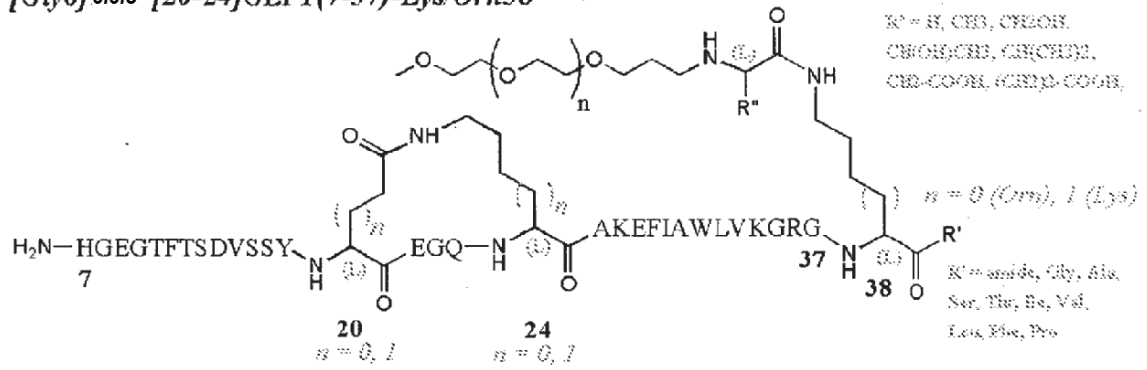


Fig. 2D

[Gly8] ciclo [21-25]GLP1(7-37)-Lys/Orn38

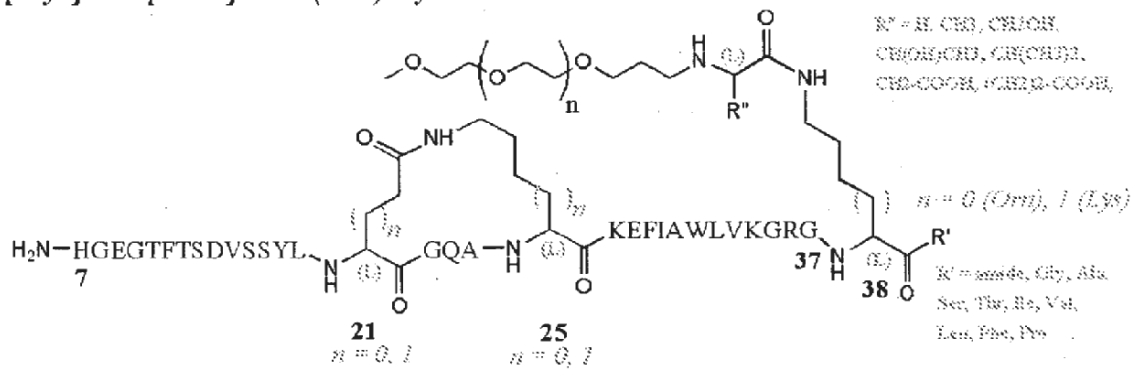




Fig. 2E

[Gly8] ciclo [22-26]GLP1(7-37)-Lys/Orn38

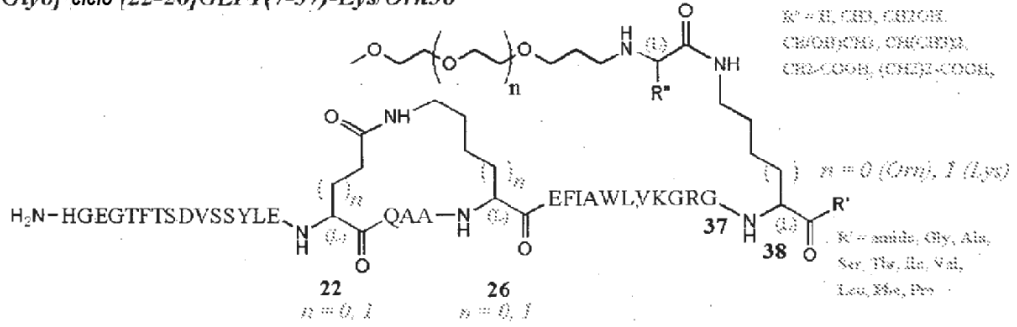


Fig. 2F

[Gly8] ciclo [23-27]GLP1(7-37)-Lys/Orn38

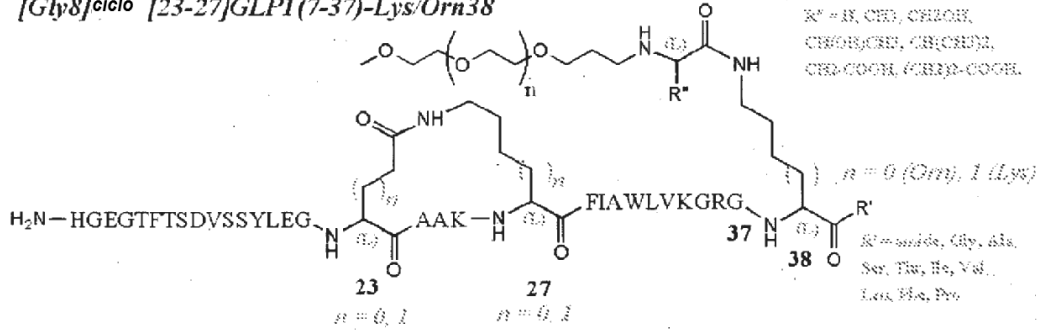


Fig. 2G

[Gly8]<sub>ciclo</sub> [24-28]GLP1(7-37)-Lys/Orn38

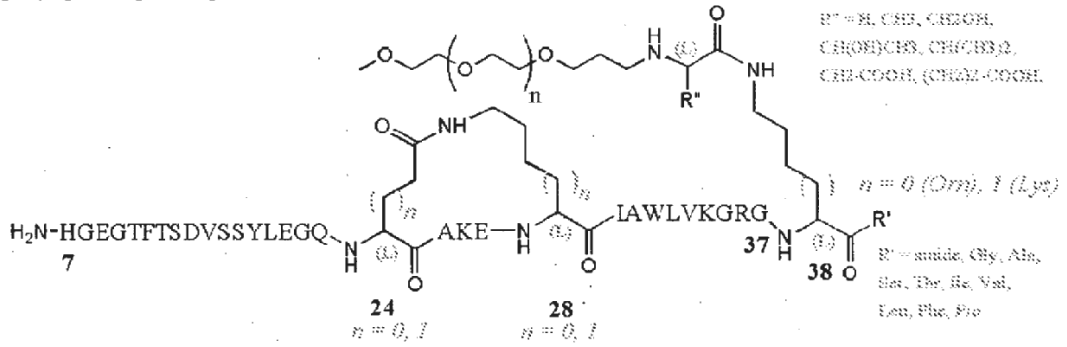


Fig. 2H

[Gly8]<sub>ciclo</sub> [25-29]GLP1(7-37)-Lys/Orn38

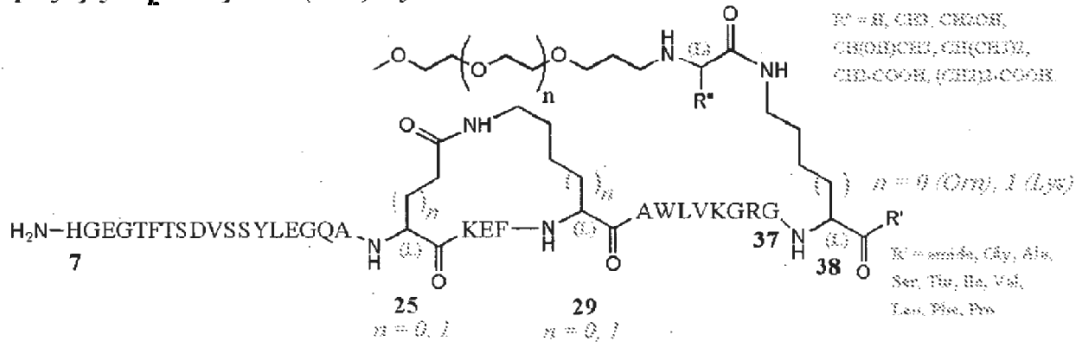
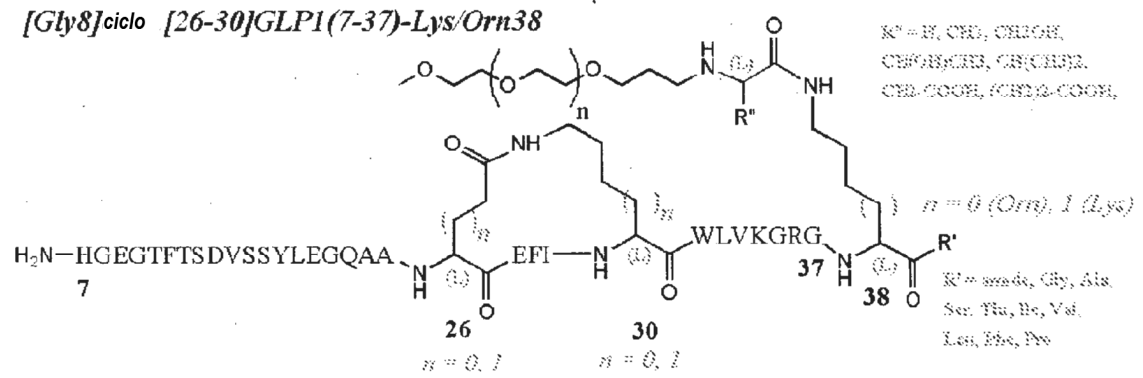


Fig. 21







Alu-Orn

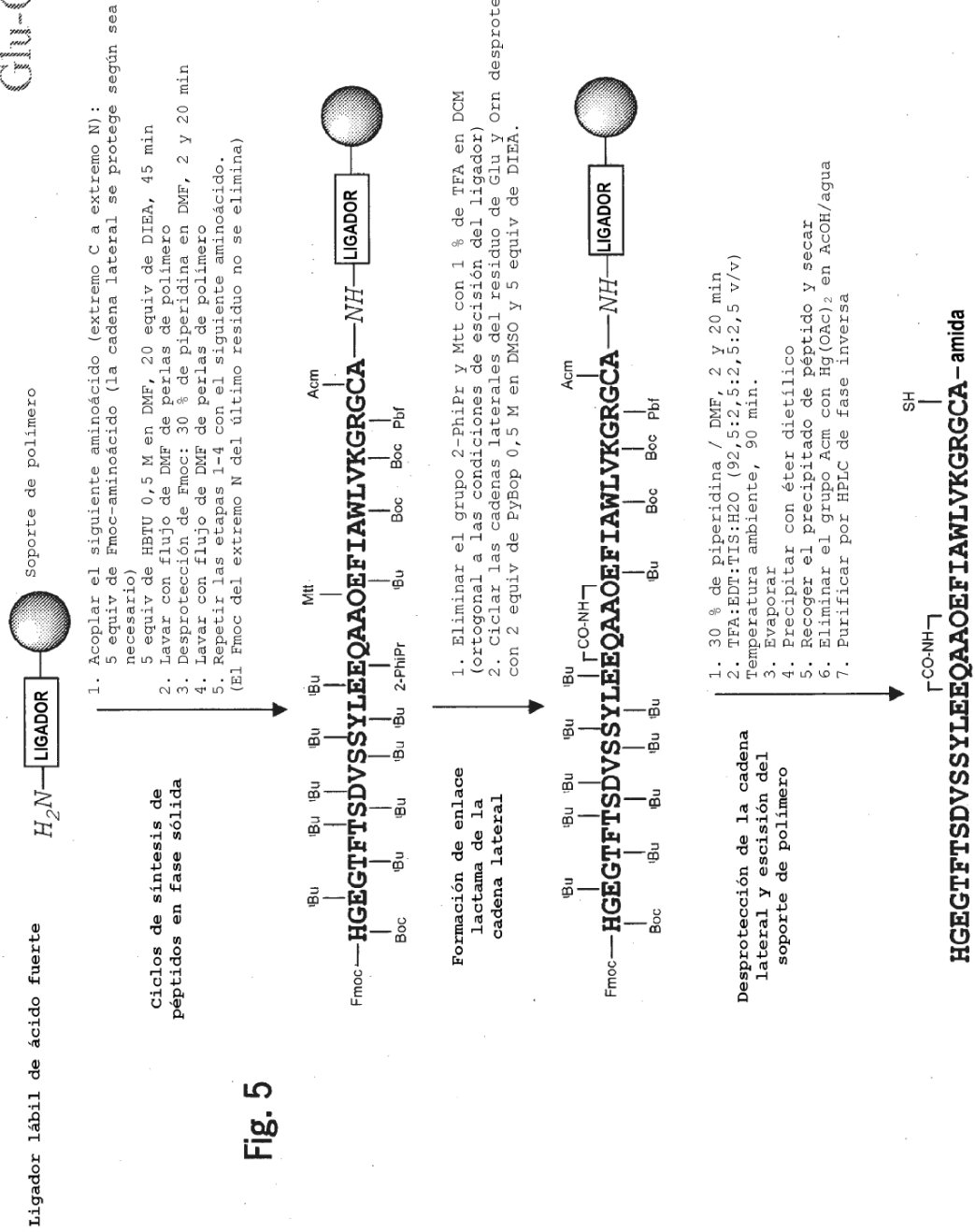


Fig. 5









HomoGlu-Lys

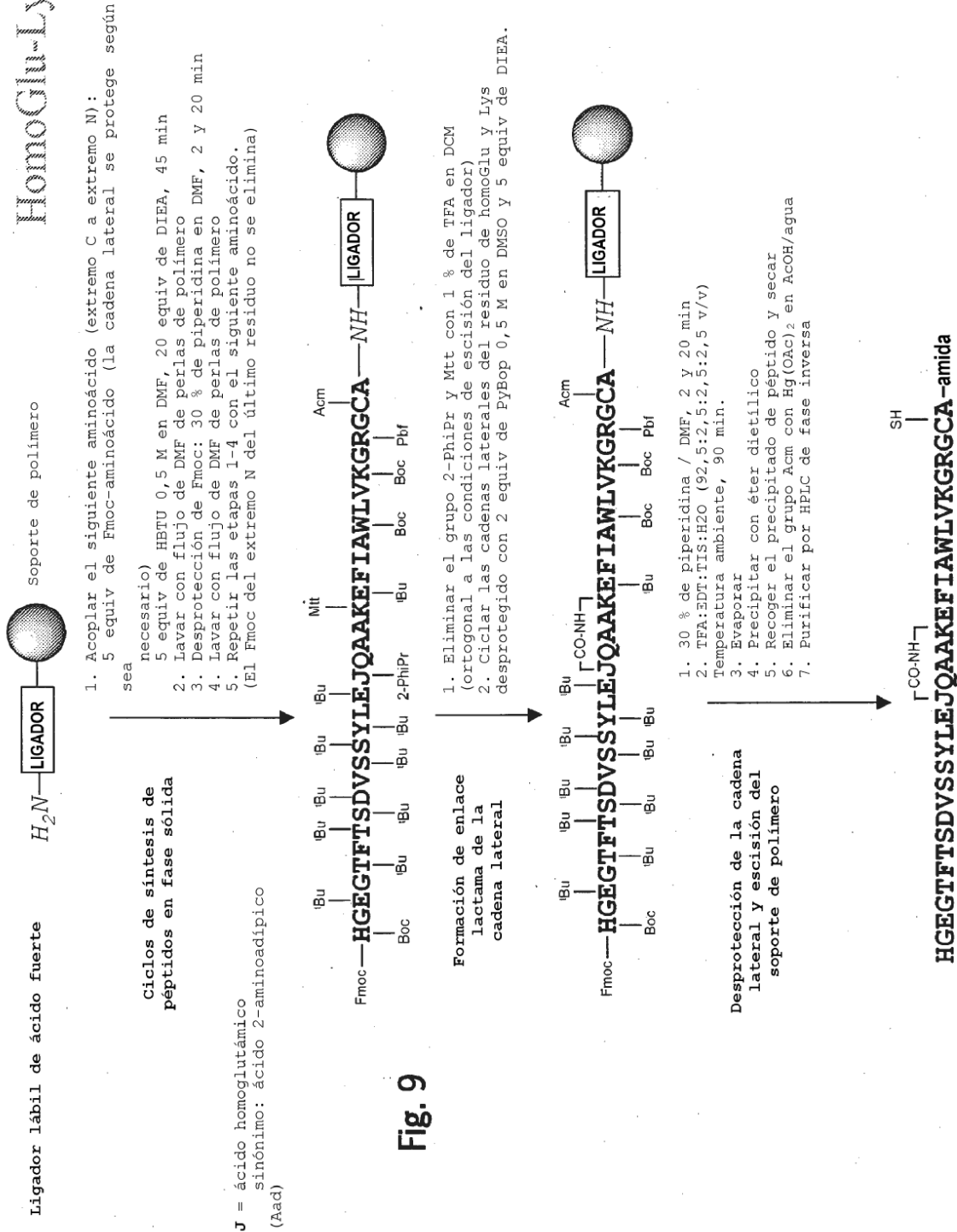


Fig. 9





Fig. 12

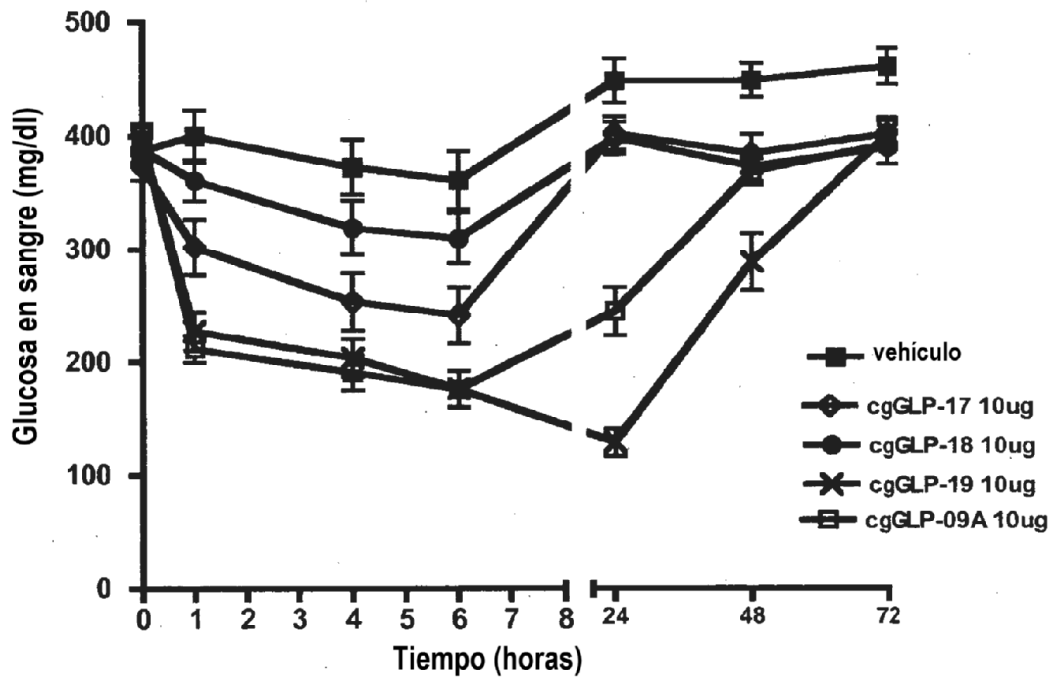


Fig. 13

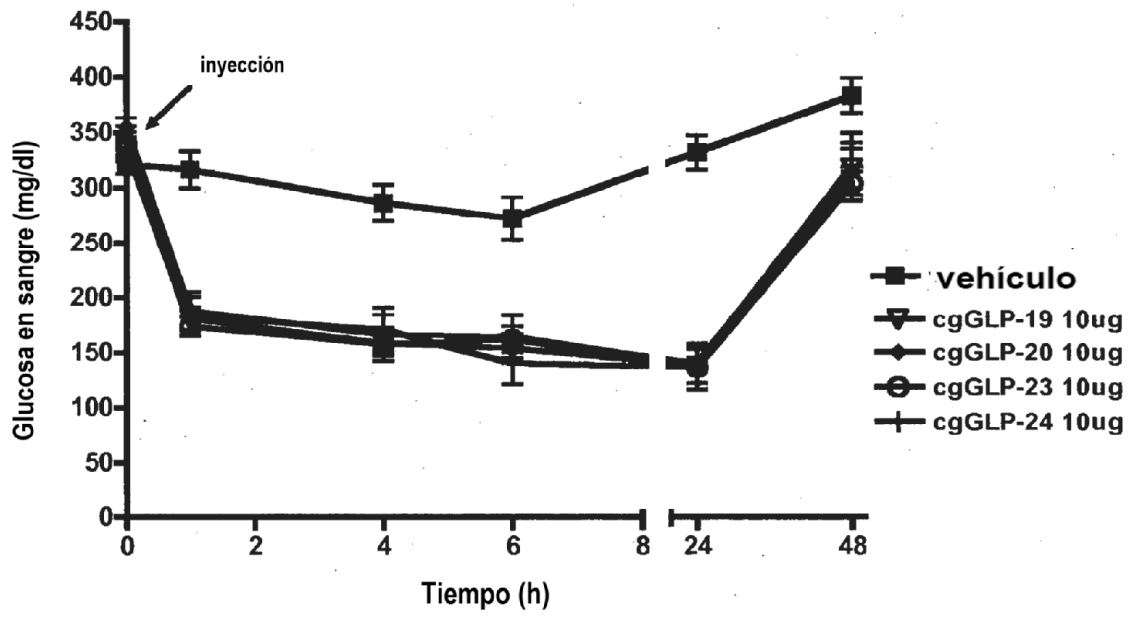


Fig. 14

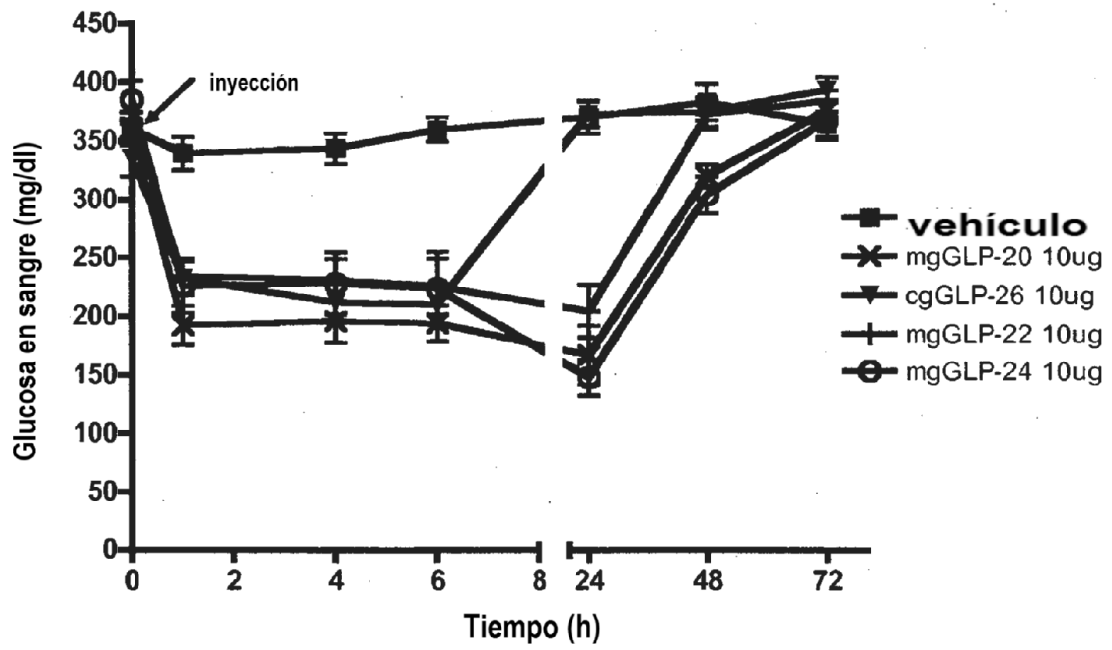


Fig. 15

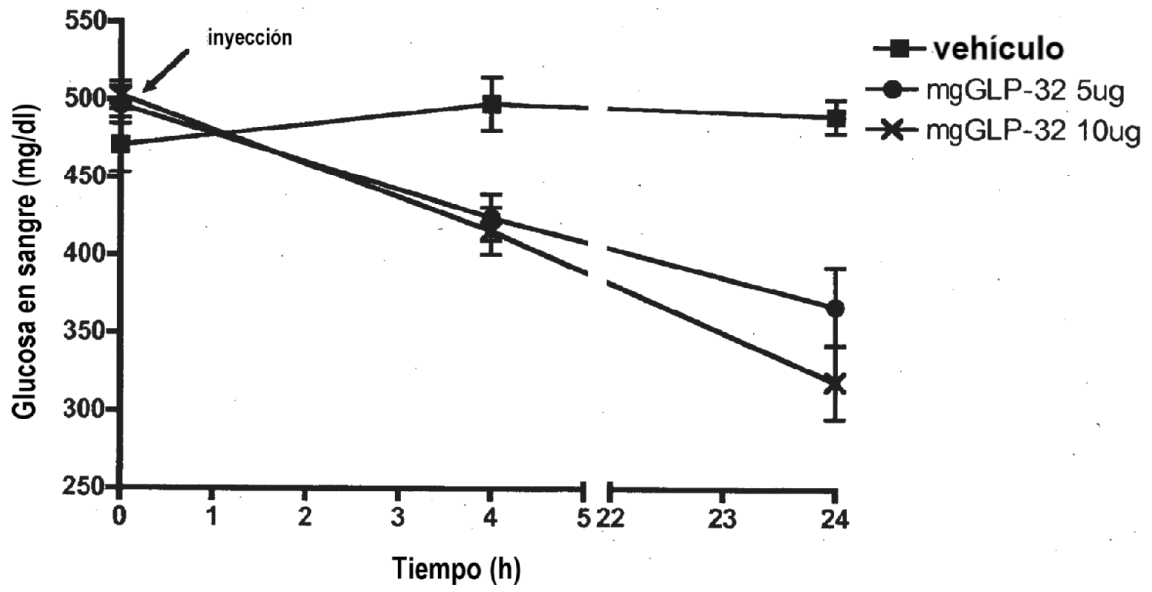




Fig. 16

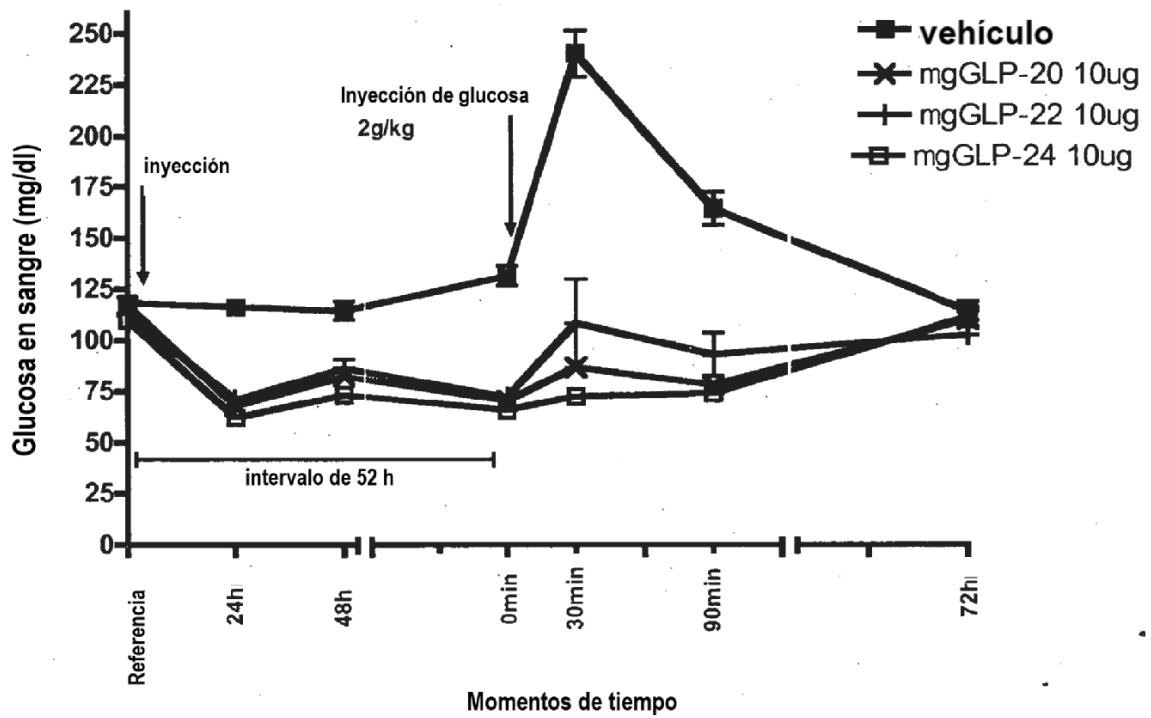


Fig. 17

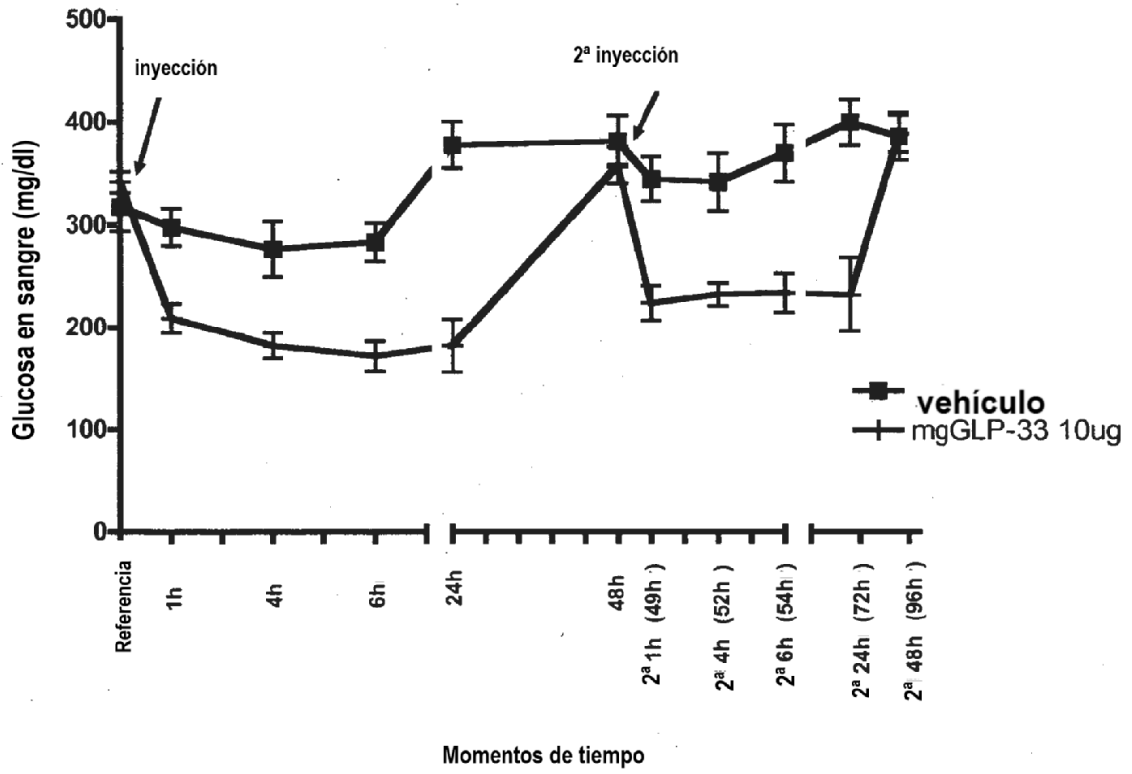


Fig. 18

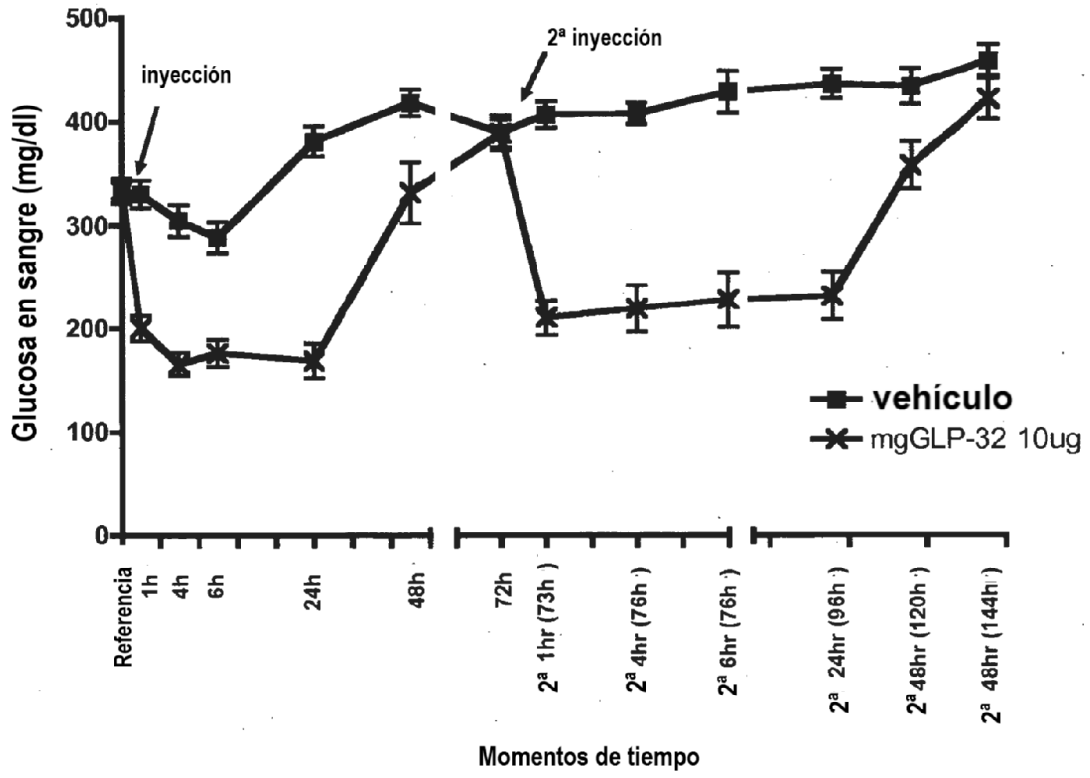


Fig. 19

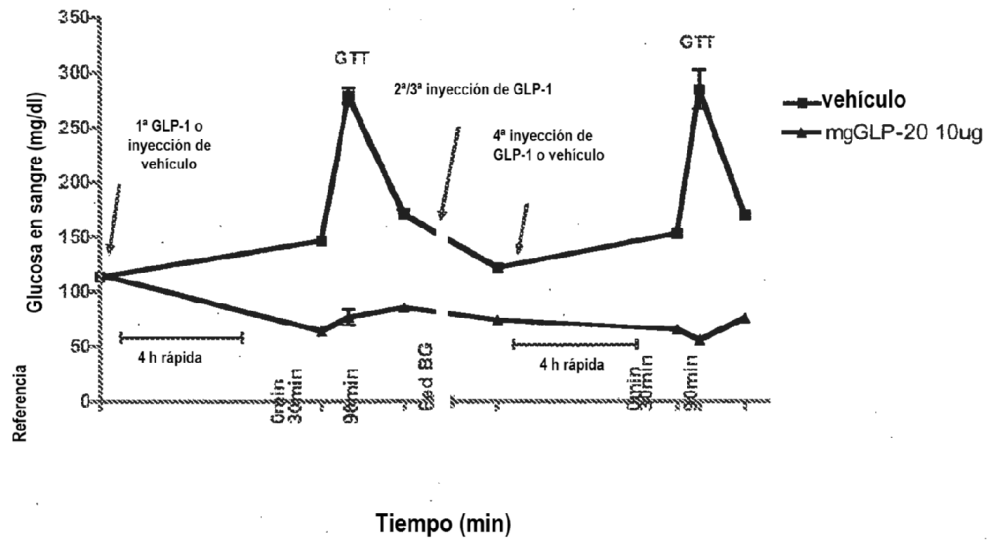


Fig. 20

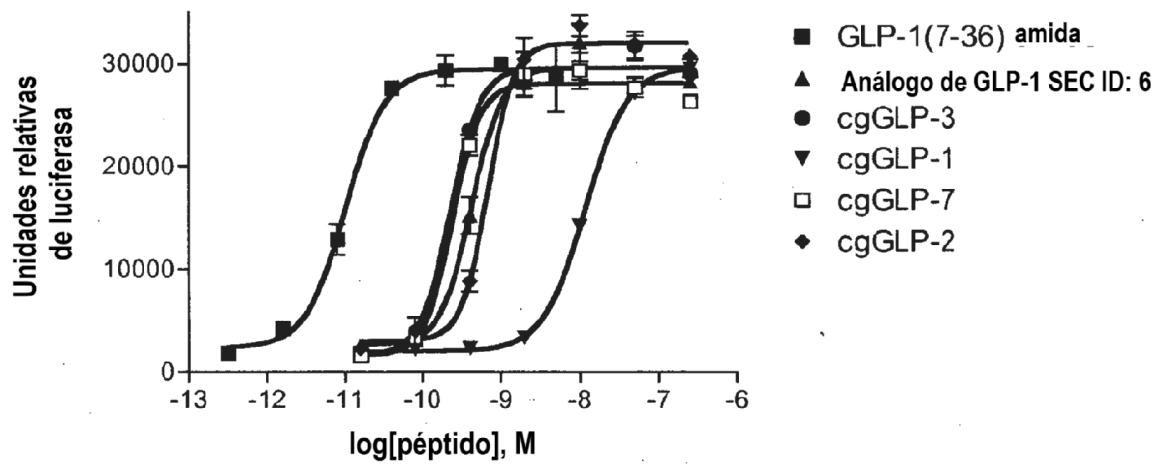


Fig. 21

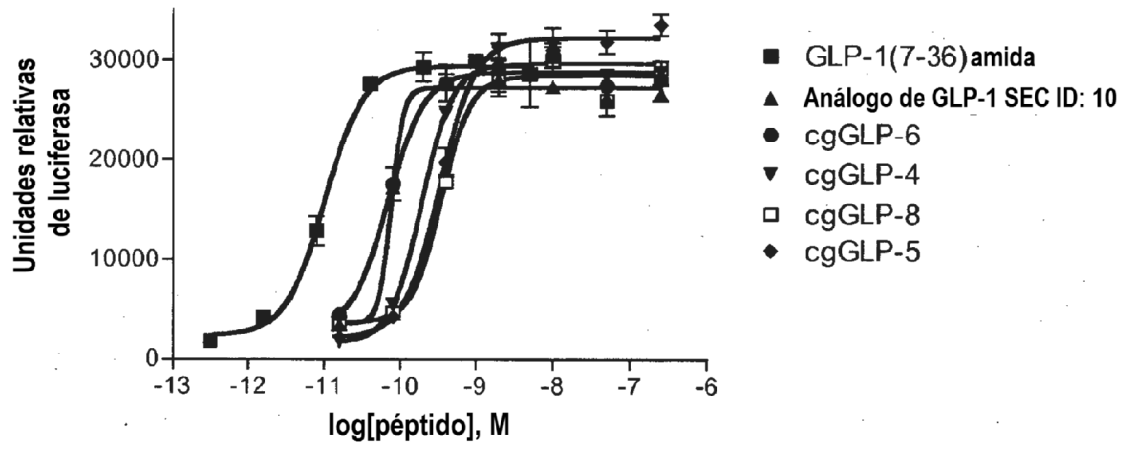


Fig. 22

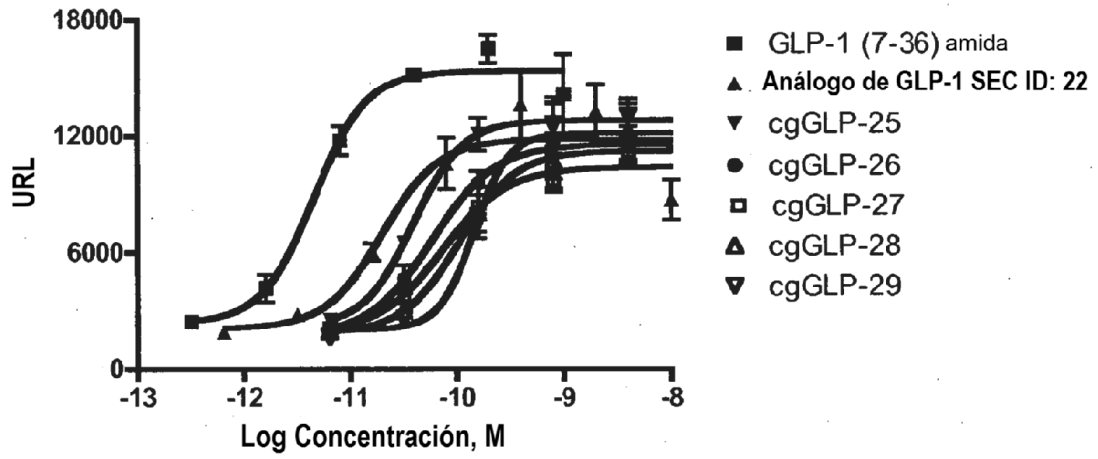
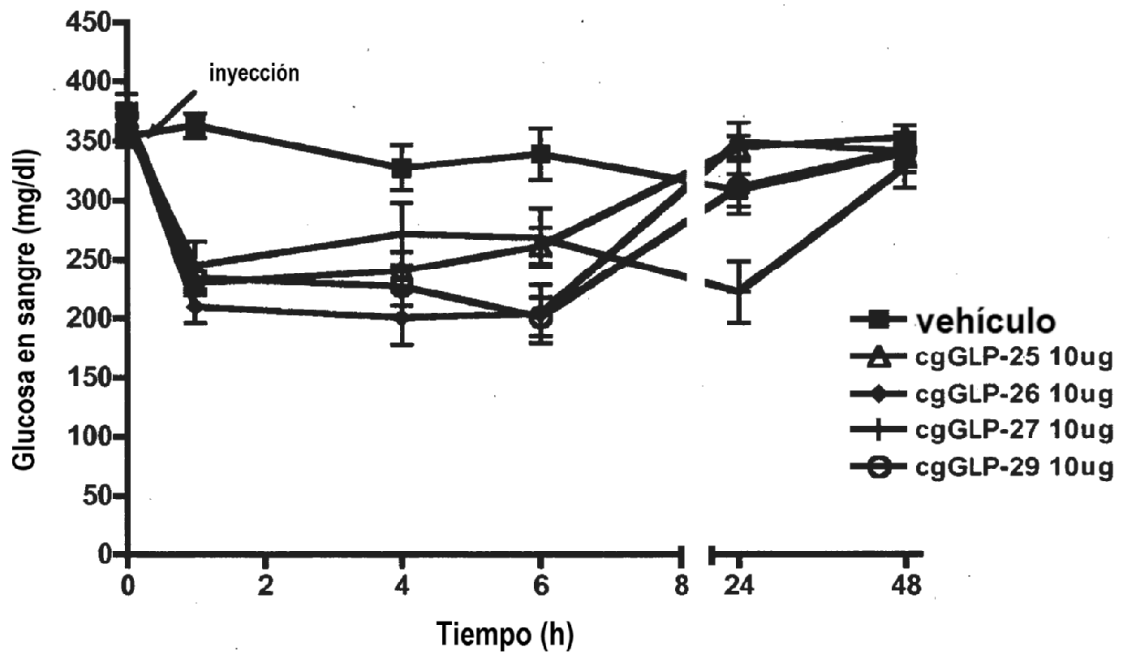


Fig. 23





## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

## Documentos de patentes citados en la descripción

- |    |                              |                        |
|----|------------------------------|------------------------|
| 10 | • EP 619322 A [0024]         | • US 5612460 A [0105]  |
|    | • US 5120712 A [0024]        | • US 5122614 A [0107]  |
|    | • WO 0198331 A [0092]        | • US 4399216 A [0112]  |
|    | • US 5445090 A [0096]        | • US 4912040 A [0112]  |
|    | • US 5900461 A [0096]        | • US 4740461 A [0112]  |
| 15 | • US 5932462 A [0096]        | • US 4959455 A [0112]  |
|    | • US 6436386 B [0096]        | • US 4346227 A [0127]  |
|    | • US 6448369 B [0096]        | • US 5354772 A [0127]  |
|    | • US 6437025 B [0096]        | • US 5177080 A [0127]  |
|    | • US 6495659 B [0096]        | • US 5385929 A [0127]  |
| 20 | • US 6515100 B [0096]        | • US 5753675 A [0127]  |
|    | • US 6514491 B [0096]        | • US 5595872 A [0127]  |
|    | • WO 2005042027 A [0100]     | • US 5760246 A [0127]  |
|    | • WO 2004060386 A [0100]     | • US 5885983 A [0127]  |
| 25 | • EP 0401384 A [0100]        | • US 5962440 A [0127]  |
|    | • US 4343898 A [0102]        | • US 4871721 A [0127]  |
|    | • US 4002531 A [0103]        | • US 5712396 A [0127]  |
|    | • US 5349052 A [0103]        | • US 4924024 A [0127]  |
|    | • WO 9506058 A [0103]        | • US 60793707 B [0179] |
| 30 | • WO 9832466 A [0103] [0105] |                        |

## Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- |    |  |   |
|----|--|---|
| 35 | • IRWIN ; WONG. <i>Mol. Endocrinol.</i> , 1995, vol. 9, 267-277 [0001]           | • SINGLETON et al. DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY. 1994 [0022]          |
|    | • BELL et al. <i>Nature</i> , 1983, vol. 304, 368-371 [0001]                     | • THE CAMBRIDGE DICTIONARY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY. 1988 [0022]                         |
|    | • GUTNIAK et al. <i>New Eng. J Med.</i> , 1992, vol. 326, 1316-1322 [0002]       | • THE GLOSSARY OF GENETICS. Springer Verlag, 1991 [0022]                                  |
| 40 | • TOLESSA. <i>J. Clin. Invest.</i> , 1998, vol. 102, 764-774 [0003]              | • HALE ; MARHAM. THE HARPER COLLINS DICTIONARY OF BIOLOGY. 1991 [0022]                    |
|    | • ANDREASEN et al. <i>Digestion</i> , 1994, vol. 55, 221-228 [0004]              | • SMITH ; WATERMAN. <i>Adv. Appl. Math</i> , 1981, vol. 2, 482 [0030]                     |
|    | • WANG et al. <i>J Clin. Invest.</i> , 1997, vol. 99, 2883-2889 [0004]           | • NEEDLEMAN ; WUNSCH. <i>J. Mol. Biol.</i> , 1970, vol. 48, 443 [0030]                    |
| 45 | • MOJSOV. <i>Int. J. Pep. Prot. Res.</i> , 1992, vol. 40, 333-343 [0004]         | • PEARSON ; LIPMAN. <i>Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA</i> , 1988, vol. 85, 2444 [0030]       |
|    | • XU et al. <i>Diabetes</i> , 1999, vol. 48, 2270-2276 [0004]                    | • Current Protocols in Molecular Biology. John Wiley & Sons, Inc, 1987, vol. 46 [0030]    |
| 50 | • TOFT-NIELSEN et al. <i>Diabetes Care</i> , 1999, vol. 22, 1137-1143 [0004]     | • ALTSCHUL et al. <i>J. Mol. Biol.</i> , 1990, vol. 215, 403-410 [0031]                   |
|    | • FLINT et al. <i>J Clin. Invest.</i> , 1998, vol. 101, 515-520 [0004]           | • HENIKOFF ; HENIKOFF. <i>Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA</i> , 1989, vol. 89, 10915 [0031]   |
|    | • GUTSWILLER et al. <i>Gut</i> , 1999, vol. 44, 81-86 [0004]                     | • KARLIN ; ALTSCHUL. <i>Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA</i> , 1993, vol. 90, 5873-5787 [0032] |
| 55 | • PERFETTI ; MERKEL. <i>Eur. J. Endocrinol.</i> , 2000, vol. 143, 717-725 [0005] | • CREIGHTON. <i>Proteins</i> . W.H. Freeman and Company, 1984 [0033] [0083]               |
|    | • HOLST. <i>Gastroenterology</i> , 1994, vol. 107, 1848-1855 [0007]              |   |
| 60 | • AGERSO et al. <i>Diabetologia</i> , 2002, vol. 45, 195-202 [0007]              |   |

- IMMUNOLOGY--A SYNTHESIS. Sinauer Associates, 1991 [0034]
- *J. Biochem.*, 1984, vol. 219, 345-373 [0036]
- *Eur. J. Biochem.*, 1984, vol. 138, 9-37 [0036]
- 5   • *EUR. J. BIOCHEM.*, 1985, vol. 152, 1 [0036]
- *EUR. J. BIOCHEM.*, 1993, vol. 213, 2 [0036]
- *Internat. J. Pept. Prot. Res.*, 1984, vol. 24, 84 [0036]
- *J. Biol. Chem.*, 1985, vol. 260, 14-42 [0036]
- 10   • *Pure Appl. Chem.*, 1984, vol. 56, 595-624 [0036]
- *Amino Acids and Peptides*, 1985, vol. 16, 387-410 [0036]
- Biochemical Nomenclature and Related Documents. Portland Press, 1992, 39-69 [0036]
- 15   • KYTE et al. *J. Mol. Biol.*, 1982, vol. 157, 105-131 [0041]
- Protecting Groups in Organic Synthesis. Protecting Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons, Inc, 1999 [0045]
- 20   • *NovaBiochem Catalog* [0045]
- Synthetic Peptides, A User's Guide. W.H. Freeman & Company [0045]
- Advanced Chemtech Handbook of Combinatorial & Solid Phase Organic Chemistry. Advanced Chemtech. 1998 [0045]
- 25   • Principles of Peptide Synthesis. Springer-Verlag, 1993 [0045]
- The Practice of Peptide Synthesis. Springer-Verlag, 1994 [0045]
- 30   • Protecting Groups. Georg Thieme Verlag, 1994 [0045]
- Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, A Practical Approach. Oxford Press, 2000 [0045]
- 35   • G. B. FIELDS et al. *Synthetic Peptides: A User's Guide*, 1990, 77-183 [0045]
- MOULT. *Curr. Op. in Biotech.*, 1996, vol. 7, 422-427 [0049]
- 40   • CHOU et al. *Biochemistry*, 1974, vol. 13, 222-245 [0049]
- CHOU et al. *Biochemistry*, 1974, vol. 113, 211-222 [0049]
- 45   • CHOU et al. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.*, 1978, vol. 47, 45-148 [0049]
- CHOU et al. *Ann. Rev. Biochem.*, 1979, vol. 47, 251-276 [0049]
- CHOU et al. *Biophys. J*, 1979, vol. 26, 367-384 [0049]
- 50   • HOLM et al. *Nucl. Acid. Res.*, 1999, vol. 27, 244-247 [0049]
- BRENNER et al. *Curr. Op. Struct. Biol.*, 1997, vol. 7, 369-376 [0049]
- JONES. *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 1997, vol. 7, 377-87 [0050]
- 55   • SIPPL et al. *Structure*, 1996, vol. 4, 15-19 [0050]
- BOWIE et al. *Science*, 1991, vol. 253, 164-170 [0050]
- GRIBSKOV et al. *Meth. Enzym.*, 1990, vol. 183, 146-159 [0050]
- 60   • GRIBSKOV et al. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1987, vol. 84, 4355-4358 [0050]
- PROTEINS, STRUCTURES AND MOLECULAR PRINCIPLES. W. H. Freeman and Company, 1984 [0051]
- INTRODUCTION TO PROTEIN STRUCTURE. Garland Publishing, 1991 [0051]
- THORNTON et al. *Nature*, 1991, vol. 354, 105 [0051]
- FAUCHERE. *Adv. Drug Res.*, 1986, vol. 15, 29 [0052]
- VEBER ; FREIDINGER. *TINS*, 1985, 392 [0052]
- EVANS et al. *J. Med. Chem.*, 1987, vol. 30, 1229 [0052]
- RIZO ; GIERASCH. *Ann. Rev. Biochem.*, 1992, vol. 61, 387 [0052]
- LAWN et al. *Nucleic Acids Research*, 1981, vol. 9, 6102-6114 [0094]
- MELOUN et al. *FEBS Lett.*, 1975, vol. 58, 136 [0094]
- MINGHETTI et al. *J. Biol. Chem.*, 1986, vol. 261, 6747 [0094]
- VERONESE. *Biomaterials*, 2001, vol. 22, 405-417 [0100]
- ROBERTS et al. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002, vol. 54, 459-476 [0100]
- MALIK et al. *Exp. Hematol.*, 1992, vol. 20, 1028-1035 [0100]
- DELGADO et al. *Crit. Rev. Thera. Drug Carrier Sys.*, 1992, vol. 9, 249-304 [0103] [0106]
- FRANCIS et al. *Intern. J of Hematol.*, 1998, vol. 68, 1-18 [0103]
- ABUCHOWSKI et al. *Cancer Biochem. Biophys.*, 1984, vol. 7, 175-186 [0107]
- MERRIFIELD. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, vol. 85, 2149 [0111]
- HOUGHTON. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1985, vol. 82, 5132 [0111]
- GRANT. *Synthetic Peptides: A User Guide*. W.H. Freeman and Co, 1992 [0111]
- Principles of Peptide Synthesis. Springer-Verlag, Inc, 1993 [0111]
- LIU et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, vol. 118, 307-312 [0111]
- KULLMANN. *Enzymatic Peptide Synthesis*. CRC Press, 1987, 41-59 [0111]
- DRYLAND et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1986, vol. 1, 125-137 [0111]
- JONES. *The Chemical Synthesis of Peptides*. Clarendon Press, 1991 [0111]
- BODANSZKY, M. ; BODANSZKY A. *The Practice of Peptide Synthesis*. Springer-Verlag, 1994 [0111]
- NOLAN ; SHATZMAN. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 1998, vol. 9, 447-450 [0113]
- SAMBROOK et al. *MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 2001 [0115]
- LANGER. *Science*, 1990, vol. 249, 1527-33 [0131]
- SAUDEK et al. *N. Engl. J Med.*, 1989, vol. 321, 574 [0131]
- TREAT et al. *Liposomes in the Terapy of Infetious Disease and Cancer*. Liss, 1989, 353-65 [0131]

- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mace Publishing Company, 1985 [0132]
- LANGER. *Science*, 1990, vol. 249, 1527-1533 [0132]