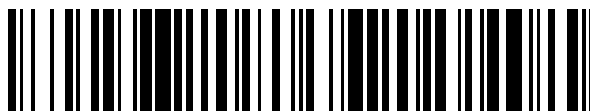


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 702**

51 Int. Cl.:

C07K 14/685 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2013** **E 13189492 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2722340**

54 Título: **Análogos de MSH-alfa y MSH-gamma**

30 Prioridad:

19.10.2012 US 201261716032 P

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

23.06.2015

73 Titular/es:

**TXP PHARMA GMBH (100.0%)
Schmiedgasse 2
6370 Stans, CH**

72 Inventor/es:

BOESEN, THOMAS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 538 702 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

Análogos de MSH-alfa y MSH-gamma

Campo de la invención

- La presente invención se refiere a análogos peptídicos de las melanocortinas existentes o nativas naturales melanotropina α (MSH α) y melanotropina γ (MSH γ) o variantes de las mismas, y su uso en el tratamiento de las afecciones inflamatorias y/o isquémicas.

Antecedentes de la invención

- Cada uno de los péptidos nativos melanotropina α (MSH α) y melanotropina γ (MSH γ) se sabe que son el agonista nativo de los receptores de melanocortinas de tipo 1 (MC1r), de tipo 3 (MC3r), de tipo 4 (MC4r) y de tipo 5 (MC5r). Los MCr pertenecen a la clase de los receptores acoplados a proteínas G. Todos los subtipos de los receptores se acoplan a una proteína G estimuladora, lo que significa que la estimulación del receptor implica el incremento de la producción de AMPc. La corticotropina (ACTH) es el ligando nativo del receptor de tipo 2 (MC2r).

- Los receptores de melanocortinas de tipo 1 (MC1r) y/o de tipo 3 (MC3r) se expresan en las células inmunocompetentes, entre ellas monocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y células dendríticas. La estimulación del MCr1 y/o del MC3r está asociada a la modulación de una respuesta inflamatoria que incluye la atenuación de la producción de citocinas y la activación de los efectos prorresolución.

- Los MCr se fijan a diferentes péptidos de MSH con diferente selectividad; la MSH α se fija con una alta afinidad al MC1r y con una afinidad un poco menor a MC3r, MC4r y MC5r. La afinidad de fijación de la MSH γ por el MC1r y el MC5r es débil, la fijación al MC4r es algo mejor y la fijación al MC3r es aún más alta (*J. Med. Chem.* 2005, 48, 1839-1848). Se ha descrito que el MC2r se fija sólo a la ACTH, pero no a ninguno de los péptidos de MSH. Por consiguiente, la MSH α se puede considerar que es un agonista de todos los MCr, mientras que la MSH γ muestra selectividad por el MC3r.

- La hipoxia (isquemia) y las lesiones por reperusión son factores importantes en la fisiopatología humana. Los ejemplos de hipoxia de tejidos que predisponen a una lesión durante la reperusión incluyen el choque circulatorio, la isquemia de miocardio, el accidente cerebrovascular, la isquemia renal temporal, la cirugía mayor y el trasplante de órganos. Ya que las enfermedades debidas a la isquemia son causas extremadamente frecuentes de morbilidad, y ya que el trasplante de órganos es cada vez más frecuente, se necesitan enormemente para mejorar la salud pública unas estrategias de tratamiento con capacidad para limitar las lesiones por reperusión.

- La fisiopatología que subyace a la isquemia/lesiones por reperusión es compleja e implica no sólo una respuesta inflamatoria clásica a la reperusión con la infiltración de neutrófilos, sino también la expresión de genes de citocinas que incluyen el factor α de la necrosis tumoral (TNF- α), interleucina (IL) 1 β , IL-6, IL-8, interferón γ y molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1) dentro del tejido u órgano reperfundido. Además, se ha sugerido que el TNF- α producido localmente contribuye a la disfunción orgánica posisquémica, como en el corazón posinfarto, mediante el descenso directo de la contractilidad y la inducción de la apoptosis.

- Debido a la naturaleza compleja de la isquemia y/o de las lesiones por reperusión, los conceptos simples del tratamiento antiinflamatorio han resultado ser ineficaces. Por lo tanto, la mayoría de los estudios experimentales apuntan al hecho de que para proteger frente a las lesiones por reperusión se necesita la interacción concomitante con más de una de las vías activadas.

- Se ha demostrado que las melanocortinas tienen capacidad antiinflamatoria, antioxidativa y antiapoptósica, y que estimulan los efectos prorresolución, tales como la capacidad de los macrófagos para fagocitar los neutrófilos apoptóticos. El tratamiento con las hormonas nativas o los análogos conocidos de las mismas ha demostrado algunos efectos beneficiosos en modelos animales de isquemia/reperusión y en la insuficiencia orgánica inducida por inflamación. Los análogos conocidos de las MSH incluyen uno o dos aminoácidos en la conformación D (estereoisómero D) y la adición de una sonda inductora estructural (SIE) en el extremo amino que consiste en, p. ej., 6 restos consecutivos de lisina (Lys₆).

La solicitud de patente internacional WO 2007/022774 y Holder J. R. et al., *Medicinal Research Reviews*, 24, 325-356 (2004) se refieren a los péptidos modificados con restos de polilisina sin ramificar.

Compendio de la invención

- La presente invención da a conocer análogos peptídicos de la MSH α y de la MSH γ que comprenden la secuencia aminoacídica de la MSH α o de la MSH γ de humano, o variantes específicas de las mismas, en la parte del extremo carboxilo del péptido, y una sonda aminoacídica ramificada (SAR) en la parte del extremo amino del péptido. Estos reciben en conjunto en la presente memoria el nombre de análogos de la MSH α o de la MSH γ .

En un caso, los péptidos de acuerdo con la presente invención tienen una o varias propiedades mejoradas, por ejemplo, respecto a la fijación y/o activación de uno o varios de los receptores de melanocortinas, tales como MC1r y/o MC3r.

- En algunos casos, los análogos de MSH que se dan a conocer en la presente memoria tienen una o varias propiedades mejoradas en comparación con el péptido nativo. Por ejemplo, en algunos casos, los análogos de la MSH que se dan a conocer en la presente memoria tiene mejorada la fijación a uno o varios de los receptores de melanocortinas, tales como MC1r y/o MC3r. En algunas realizaciones, los análogos de MSH que se dan a conocer en la presente memoria tienen mejorada la activación de uno o varios de los receptores de melanocortinas, tales como MC1r y/o MC3r.
- 10 Así pues, la presente invención se refiere a péptidos específicos que comprenden una modificación de la sonda aminoacídica ramificada o SAR en la parte del extremo amino del péptido y que comprende todo o al menos parte de la secuencia aminoacídica de la MSH α , de la MSH γ o una variante de las mismas.

En la presente memoria se describen péptidos que consisten en de 8 a 22 restos aminoacídicos que comprenden la secuencia aminoacídica:

- 15 $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$

en donde X comprende una sonda aminoacídica ramificada que tiene un primer resto de lisina (Lys₁) seleccionado de Lys y D-Lys, en donde dicho primer resto de lisina está unido mediante un enlace peptídico a (aa₁)_n,

- dicho primer resto de lisina está opcionalmente unido mediante enlaces peptídicos a un segundo resto de lisina (Lys₂) o a un segundo y un tercer resto de lisina (Lys₃) para formar una cadena lineal de un total de 2 o 3 restos de lisina seleccionados de Lys y D-Lys,

- en donde la una o varias cadenas laterales de uno o más de cada uno de los dichos primer, segundo y/o tercer resto de lisina están modificados por la unión al grupo ϵ -amino de dicho uno o más de cada uno de dichos restos de lisina, de una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p y [Lys-(aa₃)]_p, en donde q es un número seleccionado de 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de 1, 2 y 3, y (aa₃) es un resto aminoacídico seleccionado independientemente de Arg, His, Gly y Ala,

con la condición de que X consiste en de 2 a 9 restos de aminoácido,

en donde Y comprende una secuencia aminoacídica que consiste en 4 restos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16); His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp; y

- 30 en donde Z comprende una secuencia aminoacídica que consiste en 2 o 3 restos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en Lys-Pro-Val; Lys-Pro-(D-Val); Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly; Arg-Phe y Arg-(D-Phe); y

en donde n es un número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4 y 5, y (aa₁) puede ser independientemente cualquier resto aminoacídico natural o no natural, y

- 35 en donde m es 0 o 1, y (aa₂) puede ser cualquier resto aminoacídico natural o no natural.

En un caso, (aa₁)_n es una secuencia que consiste en 4 o 5 aminoácidos contiguos (n = 4 o 5) y se selecciona del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17), Ser-Tyr-Ser-Ile-Glu (SEQ ID n.º 18), Ser-Ser-Ile-Ile-Ser (SEQ ID n.º 19), Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20) y Tyr-Val-Ile-Gly (SEQ ID n.º 21).

En un caso, (aa₂)_m es 1 aminoácido (m = 1) y se selecciona del grupo que consiste en Gly y Asp.

- 40 Los ejemplos específicos de análogos de MSH α y de análogos de MSH γ de acuerdo con la presente invención se describen más adelante en la presente memoria.

- Los análogos de MSH α y de MSH γ descritos en la presente memoria, que tienen una sonda aminoacídica ramificada según se define en la presente memoria, son en un determinado caso capaces de fijarse y activar uno o ambos de los receptores de melanocortinas MC1r y MC3r, en un caso concreto siendo un agonista completo de uno o ambos receptores de melanocortinas MC1r y MC3r y/o teniendo incrementada la afinidad de fijación por uno o ambos receptores de melanocortinas MC1r y MC3r.

También se describen en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden los análogos de MSH α y de MSH γ de la presente invención, así como los análogos de MSH α y de MSH γ de la presente invención para ser usados como un medicamento.

Los análogos de MSH α y de MSH γ descritos en la presente memoria son adecuados para ser usados en el tratamiento de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos de un mamífero. En algunos casos, dicho tratamiento es preventivo, mejorador o curativo.

- En algunos casos, dicha una o varias afecciones isquémicas de interés se deben o están causadas por una o varias afecciones subyacentes, tales como accidente cerebrovascular, lesión, choque septicémico, hipotensión sistémica, paro cardíaco debido a un infarto de miocardio, arritmia cardíaca, enfermedad ateromatosa con trombosis, embolia de corazón o de vaso sanguíneo de cualquier órgano, vasoespasmio, aneurisma aórtico o aneurismas en otros órganos, estenosis coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, pericarditis, miocarditis, mixodemia o endocarditis.
- Además, en algunos casos, dicha afección isquémica y/o inflamatoria está asociada a la cirugía, tal como la cirugía mayor. En algunos casos, dicha cirugía incluye la cirugía cardiorrágica, cirugía abdominal, cirugía de la aorta y/o de otros vasos sanguíneos mayores, reparación de una o varias válvulas cardíacas, injertos de revascularización coronaria (CABG, por su nombre en inglés), cirugía de la raíz aórtica o de la rama aórtica que incluye las arterias carótidas comunes y la cirugía cardíaca combinada, tales como la sustitución de una o varias válvulas y CABG y/o cirugía de la raíz aórtica.

Además, en algunos casos, dicha afección isquémica y/o inflamatoria está asociada al trasplante de órganos, tal como el trasplante de órganos sólidos. En algunos casos, dicho trasplante de órganos incluye trasplante de corazón, trasplante de pulmón, trasplante combinado de corazón y pulmón, trasplante de hígado y trasplante de riñón.

- En un caso, dicha afección isquémica y/o inflamatoria es el síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) posquirúrgico o disfunción de órganos posquirúrgica, que incluye la insuficiencia renal posquirúrgica, tales como la lesión renal aguda (LRA), nefrotoxicidad y/o insuficiencia renal crónica (IRC).

En un caso, dicha afección isquémica y/o inflamatoria es la lesión por reperfusión.

- De igual forma, en un caso, dicha afección isquémica y/o inflamatoria es una enfermedad inflamatoria, que incluye, pero sin limitarse a ellas, artropatía (enfermedad de las articulaciones), artritis reumatoide (AR), gota, enfermedades inflamatorias del tubo digestivo y esclerosis múltiple.

Descripción de los dibujos

Figura 1: Afinidad de fijación del MC1r de humano ante el análogo de MSH α n.º 1: Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys- Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂ (Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-SEQ ID n.º 2), MSH α y Ac(Lys)₆-MSH α (véase el ejemplo 1).

- Figura 2: Eficacia receptora del MC1r de humano ante los compuestos Ac(Lys)₆-MSH α , Ac(Lys)₆-NDP-MSH α y MSH α (véase el ejemplo 1).

Figura 3: Eficacia receptora del MC1r de humano ante el análogo de MSH α n.º 1: Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys- Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂ (Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-SEQ ID n.º 2), NDP-MSH α y Ac(Lys)₆-MSH α (véase el ejemplo 1).

- Figura 4: Afinidad de fijación de MC1r y MC3r de humano ante el análogo de MSH γ n.º 2: Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys- Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂ (versión de D-Trp de la SEQ ID n.º 8) y NDP-MSH α (véase el ejemplo 2).

Figura 5: Eficacia receptora de MC1r y MC3r de humano ante el análogo de MSH γ n.º 2 (véase el ejemplo 2).

Figura 6: Eficacia receptora de MC1r y MC3r de humano ante el análogo de MSH γ n.º 2 (véase el ejemplo 2).

- Figura 7: Representación esquemática de la sonda aminoácida ramificada (SAR) Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys- (a saber, un caso de X de la fórmula X - (aa₁)_n - Y - (aa₂)_m - Z), que muestra que la primera lisina de X (Lys₁) que está conectada al péptido de MSH a través de un enlace peptídico normal, en donde dicha primera lisina está acetilada (COCH₃) y dicha primera lisina está modificada por la unión, al grupo ϵ -amino de dicho primer resto de lisina, de dos restos más de lisina, en donde uno está acetilado también (el del extremo).

Descripción detallada de la invención

La presente invención da a conocer un péptido que consiste en 14 a 16 restos aminoácidos, en donde dicho péptido es un análogo de MSH α o de MSH γ que tiene la secuencia aminoácida: X - (aa₁)_n - Y - (aa₂)_m - Z, en donde X es una sonda aminoácida ramificada que consiste en 3 restos de Lys que tienen la fórmula Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₁-; en donde (aa₁)_n es una secuencia aminoácida que consiste en 4 o 5 restos aminoácidos contiguos

seleccionados del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17), Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu (SEQ ID n.º 18), Ser-Ser-Ile-Ile-Ser (SEQ ID n.º 19), Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20) y Tyr-Val-Nle-Gly (SEQ ID n.º 21); y en donde Y es una secuencia aminoacídica que consiste en 4 restos de aminoácidos contiguos seleccionados del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16); His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp; y en donde (aa₂)_m se selecciona del grupo que consiste en Gly y Asp; y en donde Z es una secuencia aminoacídica que consiste en 2 o 3 restos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en Lys-Pro-Val; Lys-Pro-(D-Val); Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly; Arg-Phe y Arg-(D-Phe).

La proopiomelanocortina (POMC) es un polipéptido precursor que tiene 241 restos aminoacídicos. La POMC se sintetiza a partir del precursor polipeptídico de 285 aminoácidos de longitud, la preproopiomelanocortina (pre-POMC), mediante la retirada de una secuencia peptídica señalizadora de 44 aminoácidos de longitud durante la traducción. La POMC se somete a un exhaustivo procesamiento postraduccional específico de tejido a través de la escisión mediante enzimas de tipo subtilisina conocidas como prohormona convertasas. Hay al menos ocho posibles sitios de escisión dentro del precursor polipeptídico y, según el tipo de tejido y las convertasas disponibles, el procesamiento puede producir hasta diez péptidos biológicamente activos implicados en distintas funciones celulares.

La POMC se escinde enzimáticamente en los siguientes péptidos: péptido aminoterminal de la proopiomelanocortina (NPP o pro-MSH), melanotropina α u hormona estimulante de melanocitos α (MSH α), corticotropina u hormona adrecorticotrófica (ACTH), melanotropina β u hormona estimulante de melanocitos β (MSH β), péptido intermedio de tipo corticotropina (CLIP), lipotropina β (LPH β), lipotropina γ (LPH γ), melanotropina β u hormona estimulante de melanocitos β (MSH β), endorfina β y [Met]-encefalina.

Existen tres formas de MSH γ , a saber, MSH γ 1, MSH γ 2 y MSH γ 3, que difieren en la estructura de sus extremos carboxilo. La MSH γ 1 y la MSH γ 2 varían en un solo aminoácido del extremo carboxilo.

Las melanocortinas incluyen la ACTH y las diferentes formas de melanotropinas (MSH) (α , β y γ). Ejercen sus efectos al fijarse y activar los receptores de melanocortinas MC1r a MC5r, cada uno con diferente especificidad por las melanocortinas.

Las melanotropinas nativas o que se producen de forma natural (las formas α , γ 1 y γ 2) tienen las siguientes secuencias aminoacídicas:

MSH α : Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-SEQ ID n.º 1)

YSMEHFRWGKPV

P01189[138-150], Proopiomelanocortina, *Homo sapiens*

Modificación aminoacídica: amida de valina (pos 150) = SEQ ID n.º 2

MSH γ 1 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly (SEQ ID n.º 7)

YVMGHFRWDRFG

P01189[77-88], Proopiomelanocortina, *Homo sapiens*

Modificación aminoacídica: amida de fenilalanina (pos 88) = SEQ ID n.º 8

MSH γ 2 Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe (SEQ ID n.º 11)

YVMGHFRWDRF

P01189[77-87], Proopiomelanocortina, *Homo sapiens*

Modificación aminoacídica: amida de fenilalanina (pos 87) = SEQ ID n.º 12

Análogos de melanotropina (MSH)

Se describen en la presente memoria análogos de la MSH α y de la MSH γ . Los péptidos comprenden la secuencia aminoacídica de la MSH α o de la MSH γ de humano, o variantes específicas de las mismas, en la parte del extremo carboxilo del péptido, y una sonda aminoacídica ramificada (SAR) en la parte del extremo amino del péptido, y en conjunto se denominan análogos de MSH α o de MSH γ . En algunos casos, la secuencia de la MSH y la SAR están

unidas covalentemente mediante un enlace peptídico.

En algunos casos, los péptidos que se dan a conocer en la presente memoria tienen determinadas propiedades mejoradas, por ejemplo, con respecto a la afinidad de fijación y/o a la activación de uno o ambos receptores de melanocortinas MC1r y/o MC3r. Aún más, en otro caso, los péptidos dados a conocer en la presente memoria son

5 más estables, tal como menos susceptibles a las proteasas.

Se describen en la presente memoria péptidos que consisten en de 8 a 22 restos aminoacídicos que comprenden la secuencia aminoacídica:



10 en donde X comprende o consiste en una sonda aminoacídica ramificada que tiene un primer resto de lisina seleccionado de Lys y D-Lys, en donde dicho primer resto de lisina está unido mediante un enlace peptídico a $(aa_1)_n$,

dicho primer resto de lisina está opcionalmente unido mediante enlaces peptídicos a un segundo resto de lisina o a un segundo y tercer resto de lisina, para opcionalmente formar una cadena lineal de un total de 2 o 3 restos de lisina seleccionados de Lys y D-Lys,

15 en donde la una o varias cadenas laterales de uno o más de cada uno de dichos primer, segundo y/o tercer resto de lisina está modificado por la unión al grupo ϵ -amino de dicho uno o más de cada uno de dichos restos de lisina, de una molécula independientemente seleccionada del grupo que consiste en Lys_q-Lys ; $(aa_3)_p-Lys_q$; $Lys_q-(aa_3)_p$; $[(aa_3)-Lys]_p$ y $[Lys-(aa_3)]_p$, en donde q es un número seleccionado de 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de 1, 2 y 3 y (aa_3) es un resto aminoacídico independientemente seleccionado de Arg, His, Gly y Ala,

con la condición de que X consiste en 2 a 9 restos aminoacídicos,

20 en donde Y comprende una secuencia aminoacídica que consiste en 4 restos de aminoácidos contiguos seleccionados del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16); His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp; y

25 en donde Z comprende una secuencia aminoacídica que consiste en 2 o 3 restos de aminoácidos contiguos seleccionados del grupo que consiste en Lys-Pro-Val; Lys-Pro-(D-Val); Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly; Arg-Phe y Arg-(D-Phe); y

en donde n es un número seleccionado de 0, 1, 2, 3, 4, y 5 y (aa_1) puede ser independientemente cualquier resto aminoacídico natural o no natural, y

en donde m es 0 o 1 y (aa_2) puede ser cualquier resto aminoacídico natural o no natural.

'-' de la ecuación ' $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$ ' es un enlace peptídico.

30 La terminología «dicho primer resto de lisina que está unido mediante un enlace peptídico a $(aa_1)_n$ » significa que el primer resto lisina de la SAR está unido mediante un enlace peptídico al aminoácido del extremo amino de $(aa_1)_n$.

35 Un aminoácido natural es un aminoácido que se produce de forma natural que existe en la naturaleza y que se incorpora de forma natural en los polipéptidos (proteínogénico). Consisten en los 20 aminoácidos codificados genéticamente Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Tyr, Thr, Trp, Val y 2 que se incorporan en las proteínas mediante unos mecanismos sintéticos únicos: Sec (selenocisteína o U) y Pyl (pirrolisina, O). Todos ellos son estereoisómeros L.

40 Además de los 22 aminoácidos naturales o estándares, hay muchos otros aminoácidos que no se producen de forma natural (no proteínaogénicos o no estándares). Estos ni se encuentran en las proteínas ni se producen directamente ni en aislamiento mediante la maquinaria celular estándar. Los aminoácidos no estándares normalmente se forman por modificaciones de los aminoácidos estándares, tales como modificaciones postraduccionales. Los ejemplos de restos de aminoácidos no naturales preferidos de acuerdo con la invención son Nle (Norleucina), Nal (β -2-naftilalanina), D-Nal (β -2-naftil-D-alanina), D-Arg, D-Trp, D-Phe y D-Val.

Cualquier aminoácido empleado en los péptidos descritos en la presente memoria puede estar en la configuración L o D. Si no se especifica nada, se quiere significar preferiblemente que se hace referencia a la forma isomérica L.

45 Los aminoácidos estándares y/o no estándares se pueden unir mediante enlaces peptídicos (para formar una cadena peptídica lineal) o mediante enlaces no peptídicos (p. ej., a través de cadenas laterales variables de los aminoácidos).

La terminología péptido también abarca las modificaciones postraduccionales introducidas mediante reacciones

químicas o catalizadas por enzimas, como se conocen en la técnica. Tales modificaciones postraduccionales se pueden introducir antes de la partición, si se desea. De igual modo, los equivalentes funcionales pueden comprender modificaciones químicas, tales como ubicuitinación, marcación (p. ej., con radionúclidos, diferentes enzimas, etc.), pegilación (modificación con polietilenglicol) o mediante inserción (o sustitución mediante síntesis química) de aminoácidos (aminoácidos) tales como ornitina, que normalmente no aparecen en las proteínas humanas.

Los compuestos parecidos desde el punto de vista estérico se pueden formular para imitar las porciones clave de la estructura peptídica y que tales compuestos también se pueden utilizar de la misma manera que los péptidos de la invención. Esto se puede conseguir mediante técnicas de modelado y diseño químico conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la esterificación y otras alquilaciones se pueden emplear para modificar el extremo amino de, p. ej., el esqueleto peptídico de la diarginina, para imitar una estructura tetrapeptídica. Ha de saberse que tales construcciones parecidas desde el punto de vista estérico caen dentro del alcance de la presente descripción.

También se describen los péptidos con las alquilaciones en el extremo amino y esterificaciones en el extremo carboxilo. Los equivalentes funcionales también comprenden conjugados glucosilados y covalentes o agregativos formados con las mismas moléculas, que incluyen dímeros o restos químicos no relacionados. Tales equivalentes funcionales se preparan mediante la unión de funcionalidades a grupos que se encuentran en fragmentos que incluyen a alguno o a ambos de los extremos amino y carboxilo, mediante los medios conocidos en la técnica.

En algunos casos, los péptidos descritos en la presente memoria están modificados por acetilación del aminoácido más al extremo amino del péptido de la MSH, o cualquier resto comprendido en la X ramificada. En algunos casos, los péptidos de acuerdo con la presente invención se modifican mediante amidación del extremo carboxilo. En un caso, tal modificación incrementa la estabilidad de los péptidos.

En un caso, el extremo carboxilo de dicho péptido o análogo de MSH tal y como se define en la presente memoria más arriba es $-C(=O)-B1$, en donde B1 se selecciona de OH, NH_2 , $NHB2$, $N(B2)(B3)$, $OB2$ y $B2$, y en donde B2 y B3 se seleccionan independientemente de alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_{2-6}) opcionalmente sustituido, arilo(C_{6-10}) opcionalmente sustituido, aralquilo(C_{7-16}) opcionalmente sustituido y alquilarilo(C_{7-16}) opcionalmente sustituido.

En un caso específico, el extremo carboxilo de dicho péptido es $-C(=O)-B1$, en donde B1 es OH o NH_2 .

En un caso, el extremo amino de dicho péptido es $(B4)HN-$, $(B4)(B5)N-$ o $(B6)HN-$, en donde B4 y B5 se seleccionan independientemente de H, alquilo(C_{1-6}) opcionalmente sustituido, alquenilo(C_{2-6}) opcionalmente sustituido, arilo(C_{6-10}) opcionalmente sustituido, aralquilo(C_{7-16}) opcionalmente sustituido y alquilarilo(C_{7-16}) opcionalmente sustituido; y B6 es $B4-C(=O)-$.

En otro caso, el extremo amino de dicho péptido es $(B6)HN-$, en donde B6 es $B4-C(=O)-$ y B4 es CH_3 . Aún en otro caso, el extremo amino de dicho péptido es $(B4)HN-$, en donde B4 es H.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la terminología «opcionalmente sustituido» pretende significar que el grupo en cuestión podría estar sustituido una o varias veces, tales como 1 a 5 veces, preferiblemente 1 a 3 veces, lo más preferiblemente 1 a 2 veces, con uno o varios grupos seleccionados de alquilo(C_{1-8}), alcoxi(C_{1-8}), oxo (que se puede representar en la forma enólica tautomérica), carboxilo, amino, hidroxilo (que cuando está presente en un sistema enólico se puede representar en la forma ceto tautomérica), nitro, ciano, dialógeno-alquilo(C_{1-8}), trihalógeno-alquilo(C_{1-8}) y halógeno. En general, los sustituyentes anteriores podrían tener otra sustitución optativa.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la terminología alquilo(C_{1-6}) pretende significar una cadena de hidrocarburo saturado lineal o ramificada, en donde la cadena más larga tiene de uno a seis átomos de carbono, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo. Una cadena de hidrocarburo ramificada pretende ser el significado de un alquilo(C_{1-6}) que en cualquier carbono tiene una sustitución de cadena de hidrocarburo.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la terminología alquenilo(C_{2-6}) pretende significar un grupo de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono y que contiene uno o más enlaces dobles. Ejemplos ilustrativos de grupos alquenilo(C_{2-6}) incluyen alilo, homoalilo, vinilo, crotilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Ejemplos ilustrativos de grupos alquenilo(C_{2-6}) con más de un enlace doble incluyen grupos butadienilo, pentadienilo, hexadienilo y hexatrienilo, así como formas ramificadas de los mismos. La posición de la insaturación (el enlace doble) puede ser en cualquier posición a lo largo de la cadena de carbonos.

Tal y como se utiliza en la presente memoria, la terminología cicloalquilo(C_{3-8}) pretende cubrir anillos de tres, cuatro, cinco, seis, siete y ocho átomos que comprenden únicamente átomos de carbono, mientras que la terminología heterociclilo pretende significar anillos de tres, cuatro, cinco, seis, siete y ocho átomos, en donde los átomos de carbono junto con de 1 a 3 heteroátomos constituyen dicho anillo. Los heteroátomos se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los anillos de heterociclilo y cicloalquilo(C_{3-8}) pueden

opcionalmente contener uno o más enlaces insaturados.

Ejemplos ilustrativos de cicloalquilo(C₃₋₈) son los carbociclos ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, 1,2-cicloheptadieno, 1,3-cicloheptadieno, 1,4-cicloheptadieno y 1,3,5-cicloheptatrieno.

- 5 Ejemplos ilustrativos de los heterociclos son los heterociclos 2H-tipirano, 3H-tipirano, 4H-tipirano, tetrahidrotipirano, 2H-pirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,2-ditiina, 1,2-ditiano, 1,3-ditiina, 1,3-ditiano, 1,4-ditiina, 1,4-ditiano, 1,2-dioxina, 1,2-dioxano, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,2-oxatiina, 1,2-oxatiano, 4H-1,3-oxatiina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,4-oxatiano, 2H-1,2-tiazina, tetrahidro-1,2-tiazina, 2H-1,3-tiazina, 4H-1,3-tiazina, 5,6-dihidro-4H-tiazina, 4H-1,4-tiazina, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, 4H-1,2-oxazina, 6H-1,2-oxazina, 2H-1,3-oxazina, 4H-1,3-oxazina, 4H-1,4-oxazina, maleimida, succinimida, imidazol, pirazol, pirrol, oxazol, furazano, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, isoxazol, hidantoína, dihidrouracilo, morfina, trioxano, 4H-1,2,3-tritiina, 1,2,3-tritiano, 1,3,5-tritiano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,2-dioxol, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 3H-1,2-ditiol, 1,2-ditiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, 15 oxazolidina, tiazolina, tiozolidina, 3H-1,2-oxatiol, 1,2-oxatiolano, 5H-1,2-oxatiol, 1,3-oxatiol, 1,3-oxatiolano, 1,2,3-tritriol, 1,2,3-tritriolano, 1,2,4-tritriol, 1,2,4-tritriolano, 1,2,3-trioxol, 1,2,3-trioxolano, 1,2,4-trioxolano, 1,2,3-triazolina y 1,2,3-triazolidina. La fijación al heterociclo puede ser en la posición del heteroátomo o a través de un átomo de carbono del heterociclo.

- 20 Tal y como se utiliza en la presente memoria, la terminología arilo pretende significar un anillo o sistema de anillos aromáticos carbocíclicos. Además, la terminología arilo incluye sistemas de anillos fusionados, en donde al menos dos anillos arilo o al menos un arilo y al menos un cicloalquilo(C₃₋₈) o al menos un arilo y al menos un heterociclo comparten al menos el enlace químico. Ejemplos ilustrativos de anillos arílicos incluyen fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, acenaftilenilo, tetralinilo, fluorenilo, indenilo, indolilo, coumaranilo, coumarinilo, cromanilo, isocromanilo y azuleno opcionalmente sustituidos. Un grupo arilo preferido es fenilo.

- 25 Aralquilo(C₇₋₁₆) se pretende que signifique un arilo(C₆₋₁₀) sustituido con alquilo(C₁₋₆) y alquilarilo(C₇₋₁₆) se pretende que signifique un alquilo(C₁₋₆) sustituido con arilo(C₆₋₁₀).

Tal y como se define en la presente memoria más arriba, Y de la ecuación $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$ es una secuencia que consiste en 4 restos aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16), His-(D-Phe)-Arg-Trp, His-Phe-(D-Arg)-Trp, His-Phe-Arg-(D-Trp), His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp), His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp.

- 30 Resulta que Y puede ser una secuencia aminoácida que corresponde a la parte nativa de la MSH α o de la MSH γ , o variantes de las mismas. En este sentido, la parte nativa de la MSH α sería His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16) y, en este sentido, la parte nativa de la MSH γ sería también His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16).

- 35 En un caso particular, Y es His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16). En otro caso particular, Y es His-(D-Phe)-Arg-Trp. Aún en otro caso particular, Y es His-Phe-(D-Arg)-Trp. En otro caso, Y es His-Phe-Arg-(D-Trp). En otro caso, Y es His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp). En otro caso, Y es His-Nal-Arg-Trp. En otro caso, Y es His-(D-Nal)-Arg-Trp.

Tal y como se define en la presente memoria más arriba, Z de la ecuación $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$ es una secuencia que consiste en 2 o 3 restos aminoácidos contiguos seleccionados del grupo que consiste en Lys-Pro-Val; Lys-Pro-(D-Val); Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly, Arg-Phe y Arg-(D-Phe).

- 40 Resulta que Z puede ser una secuencia aminoácida que corresponde a la parte nativa de la MSH α o de la MSH γ o variantes de las mismas. En este sentido, la parte nativa de MSH α sería Lys-Pro-Val y, en este sentido, la parte nativa de MSH γ sería Arg-Phe-Gly (MSH γ 1) o Arg-Phe (MSH γ 2).

En un caso particular, Z es Lys-Pro-Val o Lys-Pro-(D-Val). En otro caso particular, Z es Arg-Phe-Gly o Arg-(D-Phe)-Gly. Aún en otro caso particular, Z es Arg-Phe o Arg-(D-Phe).

- 45 En un caso particular, el aminoácido más al extremo carboxilo puede estar amidado (-NH₂; -CONH₂). Así pues, en un caso, Val o (D-Val) es una amida de valina. En otro caso, Phe o (D-Phe) es una amida de fenilalanina. Aún en otro caso, Gly es amida de glicina.

- 50 Tal y como se define en la presente memoria más arriba, (aa₁)_n de la ecuación $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$ es una secuencia que consiste en de 0 a 5 aminoácidos (n = 0, 1, 2, 3, 4 o 5). Resulta que (aa₁)_n puede consistir en 0 aminoácidos o consistir en de 1 a 2, tales como 2 a 3, por ejemplo 3 a 4, tal como 4 a 5 restos de aminoácidos contiguos.

En un caso particular, (aa₁)_n es una secuencia que consiste en 4 o 5 aminoácidos contiguos (n = 4 o 5).

En un caso particular, $(aa_1)_n$ puede ser una secuencia aminoacídica que corresponde a la parte nativa de la MSH α o de la MSH γ o variantes de las mismas. En este sentido, la parte nativa de MSH α sería Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (Ac-SEQ ID n.º 17) y, en este sentido, la parte nativa de MSH γ sería Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20).

En un caso particular, $(aa_1)_n$ se selecciona del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17), Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu (SEQ ID n.º 18), Ser-Ser-Ile-Ile-Ser (SEQ ID n.º 19), Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20) y Tyr-Val-Nle-Gly (SEQ ID n.º 21).

En un caso particular, cuando se refiere a los análogos de la MSH α , $(aa_1)_n$ se selecciona del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17), Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu (SEQ ID n.º 18) y Ser-Ser-Ile-Ile-Ser (SEQ ID n.º 19); o el grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17) y Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu (SEQ ID n.º 18). En un caso particular, $(aa_1)_n$ es Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17).

En un caso particular, cuando se refiere a los análogos de la MSH γ , $(aa_1)_n$ se selecciona del grupo que consiste en Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20) y Tyr-Val-Nle-Gly (SEQ ID n.º 21). En un caso particular, $(aa_1)_n$ es Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20).

Tal y como se define en la presente memoria más arriba, $(aa_2)_m$ de la ecuación $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$ es un resto aminoacídico que consiste en 0 o 1 aminoácidos ($m = 0$ o 1). En un caso, $(aa_2)_m$ consiste en 1 aminoácido ($m = 1$).

En un caso, $(aa_2)_m$ es un aminoácido que corresponde a la parte nativa de la MSH α o de la MSH γ o variantes de las mismas. En este sentido, la parte nativa de la MSH α sería Gly y, en este sentido, la parte nativa de la MSH γ sería Asp.

Resulta que, en un caso, $(aa_2)_m$ se selecciona del grupo que consiste en Gly y Asp. En un caso particular, $(aa_2)_m$ es Gly. En otro caso particular, $(aa_2)_m$ es Asp.

En un caso, $(aa_1)_n$ se selecciona del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17), Ac-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (Ac-SEQ ID n.º 17), Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu (SEQ ID n.º 18), Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu (Ac-SEQ ID n.º 18), Ser-Ser-Ile-Ile-Ser (SEQ ID n.º 19) y Ac-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser (Ac-SEQ ID n.º 19), y $(aa_2)_m$ es Gly.

En otro caso, $(aa_1)_n$ se selecciona del grupo que consiste en Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20), Ac-Tyr-Val-Met-Gly (Ac-SEQ ID n.º 20), Tyr-Val-Nle-Gly (SEQ ID n.º 21) y Ac-Tyr-Val-Nle-Gly (Ac-SEQ ID n.º 21), y $(aa_2)_m$ es Asp.

Tal y como se define más arriba, X de la ecuación $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$ define una sonda aminoacídica ramificada (SAR) que se une o conecta al extremo amino de la MSH α o de la MSH γ o de variantes de las mismas, en donde dichas MSH α o MSH γ o variantes de las mismas se definen en la presente memoria como: $-(aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$.

En un caso, X se une o conecta al aminoácido más al extremo amino de la secuencia $-(aa_1)_n -$ mediante un enlace peptídico a un primer resto de lisina seleccionado de Lys y D-Lys. Así pues, el primer aminoácido de X, que está conectado a $-(aa_1)_n -$, es, en un caso, un resto de lisina. Dicho primer resto de lisina está, en un caso, acetilado (Ac-Lys). El primer resto de lisina puede, en un caso, denominarse Lys₁.

En algunos casos, el aminoácido más al extremo amino de la secuencia $-(aa_1)_n -$ es Ser o Tyr. Ser es el aminoácido más al extremo amino de la MSH α nativa y Tyr es el aminoácido más al extremo amino de la MSH γ nativa. Resulta que, en algunos casos, el primer resto lisina de X está conectado mediante un enlace peptídico a Ser o bien a Tyr. La Ser del extremo amino de la MSH α está acetilada, y dicha acetilación no está presente cuando se le añade una SAR o X según se define en la presente memoria para producir los análogos reivindicados.

X siempre comprende un primer resto de lisina. El primer resto de lisina puede denominarse, en un caso, Lys₁. En un caso, dicho primer resto de lisina se une además mediante un enlace peptídico a un segundo resto de lisina para formar una cadena lineal de un total de 2 restos de lisina seleccionados de Lys y D-Lys. En un caso, uno o ambos de cada uno de dichos primer y segundo restos de lisina están acetilados (Ac-Lys). El segundo resto de lisina puede, en un caso, denominarse Lys₂.

En un caso, dicho primer resto de lisina se une además mediante enlaces peptídicos a un segundo y tercer resto de lisina para formar una cadena lineal de un total de 3 restos de lisina seleccionados de Lys y D-Lys. En un caso, uno,

dos o tres de cada uno de dichos primer, segundo y tercer resto de lisina están acetilados (Ac-Lys). El tercer resto de lisina puede, en un caso, denominarse Lys₃.

En un caso, el primero, primero y segundo y/o el primero, segundo y tercero restos de lisina de X se denominan el esqueleto de lisinas de X (Lys₁, Lys₁₋₂, Lys₁₋₃).

- 5 En un caso, el primer resto de lisina o el segundo resto de lisina o el tercer resto de lisina, o el primero y el segundo resto de lisina, o el primer y el tercer resto de lisina, o el segundo y el tercer resto de lisina, o el primero, segundo y tercer resto de lisina del esqueleto de lisinas de X están acetilados (Ac-Lys).

Resulta que, en un caso, X comprende un primer resto de lisina seleccionado de Lys y D-Lys que está unido mediante un enlace peptídico a (aa₁)_n (a saber, el esqueleto de lisinas de X consiste en 1 resto de lisina). En un caso,

- 10 dicha primera lisina puede estar acetilada (COCH₃).

En otro caso, X comprende un primer y un segundo resto de lisina seleccionados de Lys y D-Lys que están unidos mediante enlaces peptídicos para formar una cadena lineal de un total de 2 restos de lisina (a saber, el esqueleto de lisinas de X consiste en 2 restos de lisina).

- 15 Aún en otro caso, X comprende un primero, un segundo y un tercer resto de lisina seleccionados de Lys y D-Lys que están unidos mediante enlaces peptídicos para formar una cadena lineal de un total de 3 restos de lisina (a saber, el esqueleto de lisina de X consiste en 3 restos de lisina). En este contexto, se entiende que la primera lisina puede tener la segunda y tercera lisinas unidas a su grupo amina o ambas unidas a su grupo de ácido carboxílico; o puede tener la segunda lisina unida a su grupo amina y la tercera lisina unida a su grupo de ácido carboxílico.

- 20 Se requiere que la una o varias cadenas laterales de uno o más de cada uno de dichos primer, segundo y/o tercer resto de lisina estén modificados mediante la unión al grupo ε-amino de dicho uno o más de cada uno de dichos restos de lisina a otra molécula más. Unir una molécula al grupo ε-amino de uno o más de cada uno de dichos restos de lisina del esqueleto de lisinas de X hace que X esté ramificado, como es el caso de la sonda aminoácida ramificada (SAR).

- 25 En un caso, un resto de lisina del esqueleto de lisinas de X está modificado por la unión de una molécula al grupo ε-amino. En un caso, dicho un resto de lisina del esqueleto de lisinas de X comprende Lys₁, Lys₂ o Lys₃.

En otro caso, dos restos de lisina del esqueleto de lisinas de X están modificados por la unión de una molécula a los grupos ε-amino de dichos dos restos de lisina. En un caso, dichos dos restos de lisina del esqueleto de lisinas de X comprenden Lys₁ y Lys₂, Lys₁ y Lys₃; o Lys₂ y Lys₃.

- 30 Aún en otro caso, tres restos de lisina del esqueleto de lisinas de X están modificados por la unión de una molécula a los grupos ε-amino de dichos tres restos de lisina. En un caso, dichos tres restos de lisina del esqueleto de lisinas de X comprenden Lys₁, Lys₂ y Lys₃.

Resulta que el primer resto de lisina o el segundo resto de lisina o el tercer resto de lisina, o el primer y segundo resto de lisina, o el primer y el tercer resto de lisina, o el segundo y el tercer resto de lisina, o el primero, el segundo y el tercer resto de lisina del esqueleto de lisinas de X podrían estar modificados consecuentemente.

- 35 X, en un caso, consiste en un total de 2 a 9 restos aminoácidos. Así pues, el número total de aminoácidos que constituyen la sonda aminoácida ramificada (SAR) es, en un caso, de 2 a 9; este número incluye los 1, 2 o 3 restos de lisina que forman el esqueleto de lisinas de X.

- 40 En un caso, X comprende una sonda aminoácida ramificada que consiste en de 2 a 3 restos aminoácidos, tales como de 3 a 4 restos aminoácidos, tal como que consiste en de 4 a 5 restos aminoácidos, tal como que consiste en de 5 a 6 restos aminoácidos, tal como que consiste en de 6 a 7 restos aminoácidos, tal como que consiste en de 7 a 8 restos aminoácidos, tal como que consiste en de 8 a 9 restos aminoácidos.

- 45 En un caso, la molécula a unir al uno o varios grupos ε-amino de uno o más de los restos de lisina de X se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p y [Lys-(aa₃)]_p, en donde q es un número seleccionado de 0, 1, 2 y 3; p es un número seleccionado de 1, 2 y 3, y (aa₃) es un resto aminoácido seleccionado independientemente de Arg, His, Gly y Ala.

- 50 Resulta que, en un caso, el primer resto de lisina o el segundo resto de lisina o el tercer resto de lisina, o el primero y el segundo resto de lisina, o el primer y el tercer resto de lisina, o el segundo y el tercer resto de lisina, o el primero, el segundo y el tercer resto de lisina de X están modificados cada uno mediante la unión al uno o varios grupos ε-amino, de una molécula seleccionada independientemente del grupo que consiste en Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p y [Lys-(aa₃)]_p, en donde q es un número seleccionado de 0, 1, 2, y 3; p es un número seleccionado de 1, 2 y 3, y (aa₃) es un resto aminoácido seleccionado independientemente de Arg, His, Gly y Ala.

En un caso particular, (aa₃) es un resto aminoacídico seleccionado independientemente de Gly y Ala. En un caso más, (aa₃) es Gly.

En un caso, las moléculas a unir a los uno o más grupos ε-amino están además acetiladas. Resulta que las moléculas, en un caso, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en Ac-Lys_q-Lys; Ac-(aa₃)_p-Lys_q;

5 Ac-Lys_q-(aa₃)_p; Ac-[(aa₃)-Lys]_p y Ac-[Lys-(aa₃)]_p y/o Lys_q-Lys; (aa₃)_p-Lys_q; Lys_q-(aa₃)_p; [(aa₃)-Lys]_p y [Lys-(aa₃)]_p.

En un caso particular, la molécula a unir a los grupos ε-amino de uno o más restos de lisina es Lys_q-Lys, en donde q es un número seleccionado de 0, 1, 2 y 3.

Resulta que, en un caso, X comprende una sonda aminoacídica ramificada que consiste en 2 a 9 restos de lisina seleccionados de Lys y D-Lys.

10 En un caso, X comprende un máximo de 1, 2, 3 o 4 aminoácidos seleccionados de Arg, His, Gly y Ala (aa₃), los aminoácidos restantes de X se seleccionan de Lys y D-Lys. En un caso, X comprende un máximo de 1 aminoácido seleccionado de Arg, His, Gly y Ala (aa₃). En otro caso, X comprende un máximo de 2 aminoácidos seleccionados de Arg, His, Gly y Ala (aa₃). Aún en otro caso, X comprende un máximo de 1 resto de Arg y/o comprende un máximo de 1 resto de His y/o comprende un máximo de 1 resto de Gly y/o comprende un máximo de 1 resto de Ala.

15 En un caso particular, la molécula a unir al uno o más grupos ε-amino de uno o varios restos de lisina del esqueleto de lisinas de X se selecciona del grupo que consiste en Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID n.º 22), Ac-Lys-Lys-Lys-Lys (Ac-SEQ ID n.º 22), Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Lys-Ala, Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg y Ac-Lys-Arg. Todos los restos de Lys, Gly, Ala, His y Arg que se acaban de mencionar pueden estar en la conformación L o D.

En un caso particular, X comprende una sonda aminoacídica ramificada que consiste en un primer resto de lisina seleccionado de Lys y D-Lys, en donde dicho primer resto de lisina está opcionalmente acetilado, en donde dicho primer resto de lisina está modificado por la unión al grupo ε-amino de dicho primer resto de lisina de una molécula

25 seleccionada del grupo que consiste en Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID n.º 22), Ac-Lys-Lys-Lys-Lys (Ac-SEQ ID n.º 22), Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Lys-Ala, Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg y Ac-Lys-Arg. Todos los restos de Lys, Gly, Ala, His y Arg que se acaban de mencionar pueden estar en la conformación L o D.

En un caso, X comprende o consiste en la fórmula: Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₁- (idéntica a Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-), en donde Lys₁ es el primer resto de lisina que se une mediante un enlace peptídico al resto aminoacídico más al extremo amino del péptido de MSH, que está acetilado, y (Ac-Lys-Lys) es la molécula que se une al grupo ε-amino de dicho primer resto de lisina Lys₁. La figura 7 ilustra esta fórmula/estructura.

35 En un caso, X comprende o consiste en una fórmula seleccionada del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Ala-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Ala)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Ala)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-His-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-His)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-His)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Arg-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Arg)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys₁- y Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₁-.

En un caso particular, X comprende una sonda aminoacídica ramificada que consiste en un primer y un segundo resto de lisina seleccionados de Lys y D-Lys, en donde dicho primer y segundo resto de lisina están opcionalmente acetilados, en donde dicho primer y/o segundo resto de lisina están modificados por la unión al grupo ε-amino de

45 dicho primer y/o segundo resto de lisina de una molécula seleccionada del grupo que consiste en Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID n.º 22), Ac-Lys-Lys-Lys-Lys (Ac-SEQ ID n.º 22), Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Lys-Ala, Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg y Ac-Lys-Arg. Todos los restos de

50 Lys, Gly, Ala, His y Arg que se acaban de mencionar pueden estar en la conformación L o D.

En un caso, X comprende o consiste en la fórmula: Ac-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, en donde Lys₁ es el primer resto de lisina que se une mediante un enlace peptídico al resto aminoacídico más al extremo amino del péptido de MSH, que está acetilado, Lys₂ es el segundo resto de lisina que se une a la Lys₁ a través de un enlace peptídico y (Ac-Lys-Lys) es la molécula que se une al grupo ε-amino de dicho primer resto de lisina Lys₁, mediante un enlace peptídico, y (Ac-Lys-Lys) es la molécula que se une al grupo ε-amino de dicho primer resto de lisina Lys₁. En el caso de la molécula

Ac-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, la molécula (Ac-Lys) está unida al grupo ε-amino de dicho segundo resto de lisina Lys₂.

En un caso, X comprende o consiste en una fórmula seleccionada del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Gly)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁- y Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-. Más específicamente, en un caso, X comprende o consiste en una fórmula seleccionada del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Gly)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁- y Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-.

- 5 En un caso particular, X comprende o consiste en una fórmula seleccionada del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Gly)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁- y Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-.
- 10 En un caso particular, X comprende una sonda aminoacídica ramificada que consiste en un primer, un segundo y un tercer resto de lisina seleccionados de Lys y D-Lys, en donde dicho primer, segundo y/o tercer resto de lisina está opcionalmente acetilado, en donde dicho primer, segundo y/o tercer resto de lisina está modificado por la unión al grupo ε-amino de dicho primer, segundo y/o tercer resto de lisina de una molécula seleccionada del grupo que consiste en Lys, Ac-Lys, Lys-Lys, Ac-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys, Ac-Lys-Lys-Lys, Lys-Lys-Lys-Lys (SEQ ID n.º 22), Ac-Lys-Lys-Lys-Lys (Ac-SEQ ID n.º 22), Lys-Gly-Lys, Ac-Lys-Gly-Lys, Lys-Lys-Gly, Ac-Lys-Lys-Gly, Lys-Gly, Ac-Lys-Gly, Lys-Ala-Lys, Ac-Lys-Ala-Lys, Lys-Lys-Ala, Ac-Lys-Lys-Ala, Lys-Ala, Ac-Lys-Ala, Lys-His-Lys, Ac-Lys-His-Lys, Lys-Lys-His, Ac-Lys-Lys-His, Lys-His, Ac-Lys-His, Lys-Arg-Lys, Ac-Lys-Arg-Lys, Lys-Lys-Arg, Ac-Lys-Lys-Arg, Lys-Arg y Ac-Lys-Arg. Todos los restos de Lys, Gly, Ala, His y Arg que se acaban de mencionar pueden estar en la conformación L o D.
- 15 En un caso particular, X comprende o consiste en una fórmula seleccionada del grupo que consiste en Ac-Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁- y Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-.

En un caso particular, X comprende o consiste en una fórmula seleccionada del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Gly)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁- y Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-.

- 25 En un caso particular, X comprende o consiste en una fórmula seleccionada del grupo que consiste en Ac-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₂-(Ac-Lys-Gly)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₂-(Ac-Lys-Lys)-Lys₁-, Ac-Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-Lys₁-, Ac-Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-, Ac-(Ac-Lys)Lys₃-(Ac-Lys)Lys₂-Lys₁- y Ac-(Ac-Lys)Lys₃-Lys₂-(Ac-Lys)Lys₁-.
- 30 En un caso particular, X comprende una sonda aminoacídica ramificada que consiste en un primer y un segundo resto de lisina seleccionados de Lys y D-Lys, en donde uno o ambos del primer y segundo restos de lisina están modificados por la unión al grupo ε-amino de dicho primer y/o segundo resto de lisina, de un resto de lisina seleccionado de Lys y D-Lys.
- 35 En un caso particular, X comprende una sonda aminoacídica ramificada que consiste en un primer y un segundo resto de lisina seleccionado de Lys y D-Lys, en donde el primer o el segundo resto de lisina se modifica por la unión al grupo ε-amino de dicho primer o segundo resto de lisina, de un resto de lisina seleccionado de Lys y D-Lys.

Longitud

- En un caso, se describe en la presente memoria un péptido que consiste en de 8 a 22 restos aminoacídicos que comprenden una secuencia aminoacídica tal y como se define en la presente memoria más arriba. En un caso particular, dicho péptido consiste en de 8 a 9 aminoácidos, por ejemplo, de 9 a 10 restos aminoacídicos, tales como de 10 a 11 restos aminoacídicos, por ejemplo, de 11 a 12 restos aminoacídicos, tal como de 12 a 13 restos aminoacídicos, por ejemplo, de 13 a 14 restos aminoacídicos, tal como de 14 a 15 restos aminoacídicos, por ejemplo, de 15 a 16 restos aminoacídicos, tal como de 16 a 17 restos aminoacídicos, por ejemplo, de 17 a 18 restos aminoacídicos, tal como de 18 a 19 restos aminoacídicos, por ejemplo de 19 a 20 restos aminoacídicos, tal como de 20 a 21 restos aminoacídicos, por ejemplo de 21 a 22 restos aminoacídicos que comprenden una secuencia aminoacídica tal y como se define en la presente memoria más arriba.

- En un caso particular, el péptido de acuerdo con la presente invención consiste en de 14 a 22 restos aminoacídicos. En otro caso particular, el péptido de acuerdo con la presente invención consiste en de 8 a 18 restos aminoacídicos. Aún en otro caso particular, el péptido de acuerdo con la presente invención consiste en de 14 a 18 restos aminoacídicos, tal como de 14 a 16 restos aminoacídicos.

- Un péptido descrito en la presente memoria que consiste en, por ejemplo, de 8 a 22 restos aminoacídicos, se pretende que haga referencia a un péptido que tiene en total de 8 a 22 restos aminoacídicos. Sin embargo, esto no descarta que el péptido esté modificado adicionalmente por cualquier otro medio conocido por el experto en la técnica, tal como estar unido a otras moléculas, estar comprendido en un complejo más grande, estar modificado postraduccionalmente y así sucesivamente.

El péptido descrito en la presente memoria podría consistir en la secuencia aminoacídica $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$, en donde $(aa_1)_n$ es Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17), Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu (SEQ ID n.º 18) o Ser-Ser-Ile-Ile-Ser (SEQ ID n.º 19); Y es His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16), His-(D-Phe)-Arg-Trp o His-Phe-Arg-(D-Trp); $(aa_2)_m$ es Gly y Z es Lys-Pro-Val.

- 5 Específicamente, en un caso $(aa_1)_n$ es Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17), Y es His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16), $(aa_2)_m$ es Gly y Z es Lys-Pro-Val. Esto corresponde al péptido nativo de la MSH α que está modificado con el motivo X tal y como está definido en la presente memoria.

En la presente memoria se describen análogos de la MSH α que consisten en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en:

- 10 X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (SEQ ID n.º 1),

X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,

X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),

X-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (SEQ ID n.º 3)

X-Ser-Tyr-Ser- Nle Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
X-Ser-Tyr-Ser- Nle Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
X-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
X-Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
X-Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
X-Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,

X-Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser- Nle Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
X-Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
15 X-Ser-Tyr-Ser- Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),

X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (SEQ ID n.º 5)

X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val,
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val,
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),
 y
 X-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val),

en donde X es una sonda aminoacídica ramificada tal y como está definido en la presente memoria más arriba.

- 5 En un caso, la Val o (D-Val) más al extremo carboxilo es una amida de valina.

Además, el péptido puede, en un caso particular, consistir en la secuencia aminoacídica $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$, en donde $(aa_1)_n$ es Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20) o Tyr-Val-Nle-Gly (SEQ ID n.º 21); Y es His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16); His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp o His-(D-Nal)-Arg-Trp; $(aa_2)_m$ es Asp y Z se selecciona del grupo que consiste en Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly, Arg-Phe y Arg-(D-Phe).

10

Específicamente, en un caso $(aa_1)_n$ es Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20), Y es His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16), $(aa_2)_m$ es Asp y Z se selecciona del grupo que consiste en Arg-Phe-Gly y Arg-Phe. Esto corresponde al péptido nativo de MSHy (tipo 1 o 2) que está modificado con el motivo X tal y como está definido en la presente memoria.

- 15 Tal y como se describe en la presente memoria, el péptido puede ser un análogo de MSHy1 que consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en:

X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly (SEQ ID n.º 7),
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly (SEQ ID n.º 9),

X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly, and
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly,

en donde X es una sonda aminoacídica ramificada tal y como está definido en la presente memoria más arriba.

En un caso, la Gly más al extremo carboxilo es un amida de glicina.

5 Tal y como se describe en la presente memoria, el péptido puede ser un análogo de MSHy2 que consiste en una secuencia seleccionada del grupo que consiste en:

X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe (SEQ ID n.º 11)

X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),

X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe (SEQ ID n.º 13)

X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe,
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe),
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe), and
 X-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe),

en donde X es una sonda aminoacídica ramificada tal y como se define en la presente memoria más arriba.

En un caso, la Phe o (D-Phe) más al extremo carboxilo es una amida de fenilalanina.

La terminología «agonista» en el presente contexto se refiere a una sustancia o péptido según se define en la presente memoria, capaz de fijarse o, en algunos casos, capaz de fijarse a hasta al menos cierto grado y/o activar un receptor o, en algunos casos, activar un receptor hasta al menos cierto grado. Así pues, un agonista del receptor MC1r (agonista de MC1r) es capaz de fijarse y/o activar el receptor MC1r. La terminología «agonista de MC1r» y «agonista del receptor MC1r» se utilizan indistintamente en la presente memoria.

Un agonista puede ser un agonista de varios tipos de receptores diferentes y, así pues, puede ser capaz de fijarse y/o activar varios tipos de receptores diferentes. Dicho agonista también puede ser un agonista selectivo que solo se fija y activa un tipo de receptor. La terminología «antagonista» en el presente contexto se refiere a una sustancia capaz de inhibir el efecto de un agonista del receptor.

Los agonistas completos se fijan (tienen afinidad) y activan un receptor, con una eficacia total sobre ese receptor. Los «agonistas parciales» en el presente contexto son péptidos capaces de fijarse y activar un receptor determinado, pero que tienen sólo una eficacia parcial sobre el receptor respecto a un agonista completo. Los agonistas parciales pueden actuar como antagonistas cuando compiten con un agonista completo por la ocupación del receptor y producen una disminución neta en la activación del receptor en comparación con los efectos o la activación observados únicamente con el agonista completo.

Los «agonistas selectivos» en el presente contexto son compuestos que son selectivos y, por lo tanto, se fijan y activan predominantemente un tipo de receptor. Así pues, un agonista selectivo del receptor MC1r es selectivo para el receptor MC1r.

Los péptidos de acuerdo con la presente invención son, en un caso, capaces de fijarse y activar hasta cierto grado uno o varios receptores de melanocortinas y pueden tener diferentes afinidades de fijación y/o diferente eficacia de activación del receptor para diferentes receptores MC, en donde la afinidad se refiere al número y magnitud de las fuerzas intermoleculares entre un ligando peptídico y su receptor, y el tiempo de residencia del ligando en su sitio de fijación del receptor; y la eficacia de activación del receptor se refiere a la capacidad del ligando peptídico para producir una respuesta biológica tras fijarse al receptor diana y la magnitud cuantitativa de esta respuesta. En algunos casos, tales diferencias de afinidad y de eficacia de activación del receptor se determinan mediante estudios de fijación/activación del receptor que son convencionales en la técnica, por ejemplo mediante la generación de valores de CE_{50} y E_{max} para la estimulación de la fijación del ligando en las células que expresan uno o varios tipos de receptores MC, tal y como se menciona en la presente memoria, o sobre tejidos que expresan los diferentes tipos de receptores MC. Una alta afinidad significa que se necesita una concentración más baja de un compuesto para obtener una fijación del 50% de los receptores en comparación a los péptidos que tienen una afinidad más baja; una alta eficacia de activación del receptor significa que se necesita una concentración más baja del péptido para obtener una respuesta de activación del receptor del 50% (valor de CE_{50} bajo), en comparación a los péptidos que tienen una afinidad y/o eficacia de activación del receptor más bajas (valor de CE_{50} más alto).

En un caso de la presente invención, los péptidos que son combinaciones de agonistas de dos o más receptores MC tienen diferentes afinidades y/o eficacias de activación del receptor para dos o más de los receptores seleccionados

de MC1r, MC2r, MC3r, MC4r y MC5r.

La potencia de activación del receptor de los agonistas peptídicos de la presente invención también se puede medir en valores de $p(A_{50})$, que es un procedimiento convencional para determinar la eficacia de activación del receptor de un agonista.

- 5 En un caso concreto, los péptidos de acuerdo con la presente invención son capaces de fijarse y de activar al menos el receptor de melanocortinas MC1r. En un caso más, dicho péptido es un agonista completo del receptor de melanocortinas MC1r.

- En un caso más, dicho péptido es además capaz de fijarse y de activar el receptor de melanocortinas MC3r. Resulta que el péptido de la presente invención en un caso es capaz de fijarse y activar los receptores de melanocortinas
10 MC1r y/o MC3r. En otro caso, el péptido de la presente invención es capaz de fijarse y de activar los receptores de melanocortinas MC1r y MC3r.

- Los péptidos descritos en la presente memoria se pueden preparar mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Así pues, en algunos casos, la MSH α y la MSH γ (nativas o variantes/análogos tal y como se define en la presente memoria), y el motivo X, se preparan mediante técnicas estándares de preparación de
15 péptidos, tales como la síntesis en solución o la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS, por su nombre en inglés), tal como la síntesis en fase sólida de tipo Merrifield.

- Los péptidos descritos en la presente memoria se pueden preparar mediante síntesis en fase sólida con la construcción, primero, de la secuencia peptídica farmacológicamente activa (MSH α o MSH γ ; nativas o variantes tal y como se define en la presente memoria), mediante procedimientos estándares bien conocidos de protección, de
20 acoplamiento y de desprotección, seguido por el acoplamiento secuencial de la secuencia aminoacídica ramificada del motivo X sobre el péptido activo de una manera similar a la construcción del péptido activo y, finalmente, la escisión del péptido completo del vehículo. Esta estrategia produce un péptido en el que el motivo X está fijado covalentemente al péptido farmacológicamente activo en el átomo de nitrógeno del extremo amino del péptido.

- En un caso, el nitrógeno α del aminoácido final de la secuencia aminoacídica ramificada se protege con acetilo,
25 mediante las técnicas estándares de acilación, antes o después del acoplamiento de la secuencia aminoacídica ramificada sobre el péptido activo.

- Los restos reactivos de los extremos amino y carboxilo, que facilitan el acoplamiento de los aminoácidos durante la síntesis, así como los grupos funcionales reactivos de las cadenas laterales, pueden interaccionar con los extremos
30 libres u otros grupos de las cadenas laterales durante la síntesis y la elongación de los péptidos, e influir negativamente en el rendimiento y la pureza. Así pues, se desarrollan grupos químicos que se fijan a grupos funcionales aminoacídicos específicos y que bloquean, o protegen, el grupo funcional de las reacciones inespecíficas. Los aminoácidos individuales purificados se hacen reaccionar con estos grupos protectores antes de la síntesis y, a continuación, se retiran selectivamente durante etapas específicas de la síntesis de péptidos. Ejemplos de grupos protectores del extremo amino son t-Boc y Fmoc, que se usan con frecuencia en la síntesis de
35 péptidos en fase sólida. Los grupos protectores del extremo carboxilo se utilizan principalmente para la síntesis en fase líquida. Ya que la desprotección del extremo amino se produce continuamente durante la síntesis de péptidos, se han establecido esquemas protectores en los que diferentes tipos de grupos protectores de la cadena lateral (bencilo; Bzl o *tert*-butilo; tBu) se emparejan con Boc o Fmoc, respectivamente, para optimizar la desprotección.

- En un caso particular de la invención, al preparar la sonda aminoacídica ramificada, ejemplificada por Ac(Ac-Lys-Lys)-, el grupo protector para la Lys es Mtt, cuyo aminoácido protegido está disponible comercialmente (Fmoc-Lys(Mtt)-OH; *N*- α -Fmoc-*N*- ϵ -4-metiltritol-L-lisina, CAS n.º 167393-62-6). La Lys(Mtt) permite proteger la Lys con acetilo, ya que no se escinde en las condiciones que escinden el Fmoc, y se puede retirar sin la escisión de otros
40 grupos protectores de las cadenas laterales.

- El procedimiento de preparación se optimiza, en algunos casos, mediante procedimientos convencionales de la técnica que pueden incrementar el rendimiento y/o la calidad del péptido sintético así preparado. Por ejemplo, el uso
45 de los dipéptidos de pseudoprolina (oxazolidina) en la SSPS con Fmoc de los péptidos que contienen serina y treonina puede conducir a mejoras de la calidad y del rendimiento de los productos brutos y puede ayudar a evitar la repetición innecesaria de la síntesis de secuencias fallidas. Estos dipéptidos son fáciles de utilizar: simplemente sustituyen un resto de serina o treonina junto con el resto aminoacídico precedente en la secuencia peptídica con el
50 dipéptido de pseudoprolina adecuado. La secuencia nativa se regenera con la escisión y la desprotección.

- En un caso, la secuencia de la secuencia peptídica farmacológicamente activa (MSH α o MSH γ , nativas o variantes tal y como se define en la presente memoria) y el motivo X (o partes del mismo) se preparan cada uno de manera independiente mediante, por ejemplo, síntesis en solución, síntesis en fase sólida, técnicas recombinantes o síntesis
55 enzimática, seguido del acoplamiento de las (al menos) dos secuencias mediante procedimientos bien conocidos de condensación de segmentos, bien en solución o bien con técnicas en fase sólida, o una combinación de las mismas.

En un caso, la MSH α o la MSH γ que se definen en la presente memoria se preparan mediante procedimientos de ADN recombinante y el motivo X se prepara mediante síntesis en fase sólida o en solución. La conjugación de MSH α o MSH γ y el motivo X, en un caso, se lleva a cabo por ligación química. Esta técnica permite agrupar los segmentos peptídicos totalmente desprotegidos de una manera muy específica. En otro caso, la conjugación se realiza mediante la formación de enlaces peptídicos catalizados por proteasas, que ofrece una técnica muy específica para combinar los segmentos peptídicos totalmente desprotegidos mediante un enlace peptídico.

- En un caso, el aminoácido del extremo carboxilo del motivo X o el aminoácido del extremo carboxilo de la MSH α o de la MSH γ se une al material de soporte sólido por medio de un conector corriente, tal como la 2,4-dimetoxi-4'-hidroxibenzofenona, el ácido 4-(4-hidroximetil-3-metoxifenoxi)-butírico, el ácido 4-hidroxi-metilbenzoico, el ácido 4-hidroximetilfenoxiacético, el ácido 3-(4-hidroximetilfenoxi)propiónico o el ácido *p*-{[(*R,S*)- α -(9*H*-fluorén-9-il)-metoxiformamido]-2,4-dimetoxibencil}-fenoxiacético (conector de amida de Rink).

Los ejemplos de materiales de soporte sólido (MSS) adecuados son, p. ej., resinas funcionalizadas tales como poliestireno, poliácridamida, polidimetilacrilamida, polietilenglicol, celulosa, polietileno, polietilenglicol injertado en poliestireno, látex, Dynabeads®, etc.

- Los péptidos descritos se escinden, en algún caso, del material de soporte sólido por medio de un ácido, tal como ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno, etc., opcionalmente en combinación con un fenol, tioanisol, etc., o los conjugados peptídicos de la invención se escinden, en otros casos, del soporte sólido por medio de una base, tal como amoníaco, hidracina, un alcóxido, tal como etóxido de sodio, un hidróxido, tal como hidróxido de sodio, etc.
- En otros casos, los péptidos descritos se pueden preparar o producir mediante técnicas recombinantes. Así pues, en un aspecto de la presente invención el péptido se produce en células hospedadoras que comprenden una primera secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido operativamente asociado a un segundo ácido nucleico capaz de dirigir la expresión en dichas células hospedadoras. En algunos casos, la segunda secuencia de ácido nucleico comprende o incluso consiste en un promotor que dirigirá la expresión de la proteína de interés en dichas células. El experto en la técnica será capaz de identificar con facilidad segundas secuencias de ácido nucleico útiles (p. ej., vectores y plásmidos) para ser usadas en una célula hospedadora determinada.

- El procedimiento de producir un péptido recombinante comprende de forma general las etapas de: proporcionar una célula hospedadora, preparar una construcción de expresión génica que comprende un primer ácido nucleico que codifica el péptido operativamente unido a un segundo ácido nucleico capaz de dirigir la expresión de dicha proteína de interés en la célula hospedadora, transformar la célula hospedadora con la construcción, y cultivar la célula hospedadora, mediante lo cual se obtiene la expresión del péptido. En un caso de la invención, el péptido producido por medios recombinantes se excreta desde las células hospedadoras. La célula hospedadora incluye cualquier célula hospedadora adecuada en la técnica, lo que incluye las células procariotas, las células de levadura, las células de insecto y las células de mamífero.
- En un caso, el péptido recombinante así producido se aísla mediante cualquier procedimiento convencional. El experto en la técnica será capaz de identificar las etapas de aislamiento de proteínas adecuadas para purificar el péptido.

Los análogos de la MSH α y de la MSH γ que se describen en la presente memoria pueden utilizarse para formar parte de un medicamento.

- Se describen en la presente memoria los procedimientos para el tratamiento, la prevención o el alivio de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o más órganos, tal y como se menciona en la presente memoria. Tales procedimientos descritos en la presente memoria pueden comprender una o más etapas de administración o liberación de una cantidad eficaz de un péptido de acuerdo con la presente invención o una composición farmacéutica que comprende uno o más de tales péptidos, a un individuo que lo necesita. En un caso, tales etapas de administración o de liberación de acuerdo con la presente invención es simultánea, secuencial o independiente.

- La isquemia se define como una reducción/detención del torrente circulatorio en uno o más órganos, lo que da lugar a una reducción del aporte de oxígeno y/o de su utilización por los tejidos. La isquemia induce muchas reacciones en los tejidos, entre ellas la acumulación de neutrófilos, otras respuestas inflamatorias y la muerte celular. La isquemia está implicada en muchas enfermedades, está asociada a la cirugía mayor y también se produce como consecuencia de otras enfermedades graves.

- Un individuo que necesita lo que se menciona en la presente memoria es, en un caso, un individuo que se beneficia de la administración de un péptido o una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención. Tal individuo, en un caso, padece una afección isquémica y/o una afección inflamatoria en el tejido de uno o más órganos, o se encuentra en riesgo de padecerlas. El individuo es, en un caso, cualquier ser humano, varón o mujer,

niño, de mediana edad o anciano. En un caso, el trastorno a tratar o prevenir en el individuo hace referencia a la edad del individuo, a la salud general del individuo, a la medicación utilizada para tratar al individuo y si el individuo tiene o no antecedentes previos de padecer enfermedades o trastornos que pueden tener o haber inducido afecciones isquémicas y/o inflamatorias en el individuo.

- 5 La terminología «tratamiento» y «tratar» tal y como se utilizan en la presente memoria hacen referencia al tratamiento y al cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, enfermedad o trastorno. La terminología pretende incluir todo el espectro de tratamientos para una afección dada que padece el paciente, tal como la administración del péptido o de la composición, con el propósito de: aliviar o mitigar los síntomas o complicaciones; retrasar la progresión de la afección, detener parcialmente las manifestaciones clínicas, la enfermedad o el trastorno; curar o eliminar la afección, enfermedad o trastorno; y/o prevenir o reducir el riesgo de adquirir la afección, enfermedad o trastorno, en donde «prevenir» o «prevención» se debe entender que se refiere al tratamiento y cuidado de un paciente con el propósito de poner impedimentos al desarrollo de la afección, enfermedad o trastorno, e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir o reducir el riesgo de aparición de los síntomas o complicaciones. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular, un ser humano. Sin embargo, el tratamiento de los animales, tales como ratones, ratas, perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y cerdos, se encuentra también dentro del alcance de la presente invención. Los pacientes a tratar de acuerdo con la presente invención pueden ser de varias edades, por ejemplo, adultos, niños, niños menores de 16 años, niños con edades de 6 a 16 años, niños con edades de 2 a 16 años, niños de 2 meses a 6 años de edad, o niños de 2 meses a 5 años de edad.

- 20 Los péptidos a los que se hace referencia son los análogos de la MSH α y de la MSH γ que están descritos con detalle en la presente memoria más arriba.

Se describe en la presente memoria un péptido de acuerdo con la presente invención para ser usado en el tratamiento de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos de un mamífero. En un caso, dicho tratamiento es preventivo, mejorador y/o curativo. En un caso, dicho mamífero es un humano (*Homo sapiens*).

- 25

En la presente memoria se describe un procedimiento para el tratamiento de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos, en donde dicho procedimiento comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido de acuerdo con la presente invención a un individuo que lo necesita.

- 30 En la presente memoria se describe el uso de un péptido de acuerdo con la presente invención para fabricar un medicamento para el tratamiento de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos de un mamífero.

Cuando se refiere al tejido de uno o más órganos, dicho órgano se selecciona, en un caso, del grupo que consiste en riñón, hígado, cerebro, corazón, músculos, médula ósea, piel, huesos, pulmones, las vías respiratorias, bazo, glándulas exocrinas, vejiga, glándulas endocrinas, órganos reproductivos que incluyen las trompas de Falopio, ojo, oído, aparato circulatorio, el tubo digestivo incluido el intestino delgado, el colon, el recto, el canal anal, y la glándula prostática.

- 35

En un caso, la afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos es una afección aguda, subaguda o crónica.

- 40 En un caso, la afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos es una afección isquémica. En otro caso, la afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos es una afección inflamatoria.

En otro caso más, la afección isquémica en el tejido de uno o varios órganos es una isquemia secundaria.

- 45 La isquemia secundaria es una isquemia que está ocasionada por una afección subyacente, de tal forma que la isquemia típicamente aparece tras un, p. ej., accidente cerebrovascular, lesión, choque septicémico, hipotensión sistémica, paro cardíaco debido a un infarto de miocardio, arritmia cardíaca, enfermedad ateromatosa con trombosis, embolia de corazón o de vaso sanguíneo de cualquier órgano, vasoespasmo, aneurisma aórtico o aneurismas en otros órganos, estenosis coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, pericarditis, miocarditis, mixodemia o endocarditis.

- 50 Un aneurisma aórtico es en un caso aneurisma aórtico diseccionante o torácico o abdominal. La hipotensión sistémica es, en un caso, hipotensión debida a cardiopatía, hipotensión debida a enfermedad sistémica que incluye infección o reacciones alérgicas, o hipotensión debida a uno o varios compuestos tóxicos o venenos o fármacos.

En un caso, dicha afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos se debe a (o está causado por) una afección seleccionada de accidente cerebrovascular, lesión, choque septicémico, hipotensión sistémica, paro cardíaco debido a infarto de miocardio, arritmia cardíaca, enfermedad ateromatosa con trombosis, embolia de corazón o de vaso sanguíneo de cualquier órgano, vasoespasmo, aneurisma aórtico o aneurismas en

otros órganos, estenosis coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, pericarditis, miocarditis, mixodemia o endocarditis.

En un caso, dicha afección isquémica es la isquemia de miocardio.

- 5 En un caso, dicha afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos se debe a una arritmia cardíaca. En un caso, dicha arritmia cardíaca es la enfermedad principal o secundaria a otra afección del individuo, que incluye infecciones agudas, en particular las que afectan a los pulmones, embolia pulmonar, hipotensión, choque, anoxemia y anemia.

- 10 Las arritmias cardíacas incluyen las taquiarritmias ventriculares o supraventriculares, bloqueo auriculoventricular, enfermedad del nódulo sinusal, síndrome de Wolff-Parkinson-White, enfermedad de Lenegres, enfermedad de Lev, cualquier síndrome que implica una conexión miocárdica anormal entre la aurícula y el ventrículo.

- 15 En un caso, la isquemia secundaria también se puede observar en conexión con un abanico de enfermedades y afecciones diferentes, entre ellas, pero sin limitarse a ellas, diabetes sacarina, hiperlipidemia, tromboangitis obliterante, síndrome de Takayasu, arteritis temporal, síndrome del ganglio linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki), sífilis cardiovascular, trastornos del tejido conjuntivo, tal como enfermedad de Raynaud, flegmasia cerúlea dolorosa, traumatismo de vasos sanguíneos, incluido el traumatismo yatrógeno tal como la canulación, afecciones con incremento en ayunas de la cantidad de colesterol LDL, triglicéridos y/o colesterol HDL, fibrosis retroperitoneal, enfermedades reumáticas, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, artritis reumatoide, trastornos neuromiopáticos tales como distrofia muscular progresiva de Duchenne, ataxia de Friedreich y distrofia miotónica, anafilaxia, enfermedad del suero, anemia hemolítica, alergia y agranulocitosis alérgica. En un caso, los péptidos de la presente invención son también útiles para el tratamiento o la prevención de dichas afecciones.

- 25 Muchas infecciones pueden influir en el tejido y alterar su funcionamiento normal, lo que da lugar a una disminución del funcionamiento que, en un caso, se trata mediante la administración de una dosis eficaz de un péptido de la invención. En un caso, las infecciones incluyen infecciones por protozoos, virus, bacterias y hongos, e incluyen afecciones tales como sida, septicemia bacteriana, micosis sistémicas, enfermedades rickettsianas, síndrome por choque tóxico, mononucleosis infecciosa, *Chlamydia thrachomatis*, *Chlamydia psittaci*, infección por citomegalovirus, *Campylobacter*, *Salmonella*, gripe, poliomieltis, toxoplasmosis, fiebre de Lassa, fiebre amarilla, esquistosomiasis, colibacterias, enterococos, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, tuberculosis, paperas, mononucleosis infecciosa, hepatitis y virus de Coxackie.

- 30 En un caso, la afección a tratar está ocasionada por un cáncer o por un trastorno premaligno que tiene un impacto sobre el órgano, p. ej., sobre el aparato respiratorio, que incluye pulmón, bronquiolo, vías respiratorias superiores y/o sobre el corazón y/o sobre el riñón y/o sobre el aparato digestivo, que incluye leucemia aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma, mieloma, carcinoma metastatizante de cualquier origen. En un caso, los péptidos de la invención se utilizan para el tratamiento o la prevención de dichas afecciones.

En un caso, la afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos está ocasionada por un traumatismo físico que incluye radiación electromagnética.

- 40 Las intervenciones quirúrgicas mayores, entre ellas cirugía cardiotorácica, cirugía abdominal, cirugía de la aorta y de otros vasos sanguíneos mayores, así como el trasplante de órganos, tales como pulmón o corazón, o el trasplante combinado de pulmón y corazón, trasplante de hígado o trasplante renal, inducen una respuesta inflamatoria sistémica (RIS; o síndrome inflamatorio de respuesta sistémica SIRS) y se asocia a la disfunción orgánica posquirúrgica, que incluye el desarrollo de la insuficiencia renal.

- 45 La insuficiencia renal es una consecuencia de la RIS y la reducción del torrente circulatorio generado durante la intervención quirúrgica. El resultado es una lesión renal aguda (LRA) posquirúrgica que, para una gran parte, se empeora en una insuficiencia renal crónica. En la actualidad no existe ninguna modalidad de tratamiento eficaz para prevenir el desarrollo de la insuficiencia renal. La insuficiencia renal posquirúrgica se puede definir como una reducción de más del 25% de la filtración glomerular (GFR, por su nombre en inglés) que aparece 3 meses después de la intervención quirúrgica.

- 50 La cirugía cardíaca mayor, tal como la reparación de una o varias válvulas cardíacas, injerto de revascularización coronaria (CABG), cirugía en la raíz aórtica o rama aórtica, entre ellas las arterias carótidas comunes, o cirugía cardíaca combinada, tal como la sustitución de una o varias válvulas y CABG, y/o cirugía de la raíz aórtica, está asociada al empeoramiento renal que, cuando aparece, está asociado a un aumento de la morbilidad.

En un caso, el tratamiento con un análogo de MSH α o de MSH γ descrito en la presente memoria puede reducir el grado de empeoramiento renal. En un caso, esto se consigue mediante la reducción de la caída de la GFR tras la

cirugía; al reducir la magnitud del incremento posquirúrgico de la creatinina o de la cistatina C séricas, o los incrementos más inmediatos de la excreción urinaria de NGAL, IL18 o KIM-1, que son los marcadores de la LRA; y/o por la reducción de la magnitud de la RIS posquirúrgica (por ejemplo, por la reducción de la concentración de IL-6 u otros marcadores proinflamatorios en circulación).

- 5 El trasplante de pulmón (LTX, por su nombre en inglés) es la última modalidad de tratamiento para el estado terminal de la enfermedad pulmonar. Los principales desafíos asociados al LTX son la escasez de donantes, el rechazo agudo y crónico de los pulmones trasplantados, y los efectos secundarios del tratamiento inmunodepresor, que incluyen el desarrollo de la insuficiencia renal crónica (IRC).

- 10 Aunque se ha producido un buen desarrollo del tratamiento del rechazo agudo mediante inmunosupresores recientes que conducen a menos episodios de rechazo agudo al cabo del primer año, menos pérdidas de órganos, menos efectos secundarios, menos infecciones y menos procedimientos de monitorización invasivos, el control del rechazo de órganos crónico no ha mejorado mucho y el tiempo de semivida en términos de cuántos años sobreviven el 50% de los pacientes sólo ha mejorado marginalmente durante las últimas 2 décadas a aproximadamente 7 años.

- 15 Los efectos secundarios del tratamiento inmunodepresor están dominados por 2 problemas importantes: la nefrotoxicidad y las enfermedades linfoproliferativas tras el trasplante (PTLD, por su nombre en inglés), en donde las últimas se pueden considerar como una consecuencia del grado de inmunosupresión necesario para evitar el rechazo de órganos crónico: «demasiado» mantiene alejado el rechazo, pero da infecciones y PTLD, mientras que dar «muy poco» pone a los pacientes en un incremento del riesgo de rechazar el injerto. La nefrotoxicidad y el desarrollo de la IRC siguen siendo, a pesar de la mucha investigación realizada durante los últimos 30 años, un problema importante. Cinco años después del LTX, ninguno de los pacientes conserva un funcionamiento normal del riñón y el 20% de los supervivientes a largo plazo también acabarán necesitando un trasplante de riñón.

- 20 El tratamiento con inhibidores de la calcineurina (tacrolímús, ciclosporina A) es la piedra angular de la estrategia del tratamiento inmunosupresor para un trasplante de órganos sólidos satisfactorio. El factor limitante al usar los inhibidores de calcineurina es la nefrotoxicidad irreversible aguda y crónica. Los datos recientes indican que el funcionamiento renal (medido como una reducción en la GFR) se reduce un 40% en los primeros 14 días después del LTX y que esta reducción es irreversible.

- 25 El trasplante de corazón (HTX, por su nombre en inglés) es la última modalidad de tratamiento para la insuficiencia cardíaca terminal. Al igual que para el LTX, los principales problemas asociados al HTX son la escasez de donantes, el rechazo agudo y crónico de los corazones trasplantados, y los efectos secundarios del tratamiento inmunodepresor, incluido el desarrollo de IRC. Al igual que para el LTX, el número de pacientes que conserva el funcionamiento renal a lo largo del tiempo es pequeño o ausente, y al igual que el LTX, al cabo de dos a cuatro semanas del trasplante ya se observa una reducción importante del funcionamiento renal.

- 30 Este efecto espectacular sobre el funcionamiento renal visto tras el LTX y el HTX probablemente no esté ocasionado sólo por el tratamiento con el inhibidor de la calcineurina, sino que es el resultado final del traumatismo quirúrgico y anestésico en combinación con la isquemia del órgano y los efectos secundarios de los antibióticos, antivíricos, antimicóticos e inmunodepresores. En consecuencia, en un caso, la intervención farmacológica mediante el empleo de los análogos de la MSH α y de la MSH γ de acuerdo con la presente invención reducirá el grado de empeoramiento del riñón asociado al trasplante de órganos, tal como el LTX y el HTX.

- 35 La cirugía, tal y como se describe en la presente memoria más arriba en detalle, incluido el trasplante de órganos, puede, así pues, ser la causa de una isquemia secundaria.

En la presente memoria se describe un péptido de acuerdo con la presente invención para ser usado en el tratamiento de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos de un mamífero, en donde dicha afección isquémica y/o inflamatoria está asociada a la cirugía. En un caso, dicha cirugía es la cirugía mayor o la intervención quirúrgica mayor.

- 40 En un caso, dicha cirugía se selecciona del grupo que consiste en cirugía cardiotorácica, cirugía abdominal, cirugía de la aorta y/o de otros vasos sanguíneos mayores, reparación de una o varias válvulas cardíacas, injerto de revascularización cardíaca (CABG), cirugía de la raíz aórtica o la rama aórtica que incluye las arterias carótidas comunes, y la cirugía cardíaca combinada, tal como la sustitución de una o varias válvulas y el CABG y/o la cirugía de la raíz aórtica.
- 45 En un caso, dicha cirugía abarca trasplantes de inserción quirúrgica, dispositivos, injertos, prótesis u otros compuestos o productos biomédicos insertados mediante operaciones quirúrgicas.

En un caso, dicha cirugía mayor comprende el trasplante de órganos. Resulta que se describe en la presente memoria un péptido de acuerdo con la presente invención para ser usado en el tratamiento de la afección isquémica y/o inflamatoria del tejido de uno o varios órganos de un mamífero, en donde dicha afección isquémica y/o

inflamatoria está asociada al trasplante de órganos. En un caso, dicho trasplante de órganos es el trasplante de órganos sólidos.

En un caso, dicho trasplante de órganos sólidos es trasplante de corazón, trasplante de pulmón, trasplante combinado de corazón y pulmón, trasplante de hígado o trasplante de riñón (renal).

- 5 En la presente memoria se describe un péptido de acuerdo con la presente invención para ser usado en el tratamiento del síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) posquirúrgico, la disfunción de órganos posquirúrgica y/o la insuficiencia renal posquirúrgica, tal como la lesión renal aguda (LRA), nefrotoxicidad y/o insuficiencia renal crónica (IRC).

- 10 En la presente memoria se describe un péptido de acuerdo con la presente invención para reducir el grado de deterioro renal asociado a la cirugía mayor, en un caso trasplante de órganos.

La lesión por reperfusión es el daño del tejido ocasionado cuando el torrente circulatorio regresa al tejido después de un periodo de isquemia o ausencia de oxígeno. La ausencia de oxígeno y de nutrientes de la sangre durante el periodo isquémico crea una afección en la que la restauración de la circulación da lugar a inflamación y a daño oxidativo a través de la inducción de estrés oxidativo en vez de restaurar el funcionamiento normal.

- 15 Las lesiones por reperfusión se pueden producir a causa de la cirugía, tal como intervenciones quirúrgicas mayores que incluyen trasplantes de órganos. Es una preocupación principal cuando se realizan trasplantes de hígado y también durante la cirugía cardíaca.

- 20 En un caso particular, dicha afección isquémica y/o inflamatoria del tejido de uno o varios órganos está asociada a la lesión por reperfusión. Así pues, en un caso, se describe un péptido para ser usado en el tratamiento de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos de un mamífero, en donde dicha afección inflamatoria y/o isquémica está asociada a la lesión por reperfusión.

En algunos casos, los péptidos o composiciones descritos en la presente memoria son para administrarlos antes y/o durante la cirugía y/o el trasplante de órganos.

- 25 En un caso, la afección isquémica y/o inflamatoria del tejido de uno o varios órganos, tal y como se describe en la presente memoria, está causada por una insuficiencia celular, tisular u orgánica inducida por un fármaco o toxina.

Así pues, se describe en la presente memoria un péptido de acuerdo con la presente invención para ser usado en el tratamiento de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos de un mamífero, en donde dicha afección isquémica y/o inflamatoria está ocasionada (o inducida) por insuficiencia celular, tisular u orgánica inducida por un fármaco o toxina.

- 30 Dicho fármaco incluye, pero sin limitarse a ellos, quimioterápicos contra el cáncer que incluyen cisplatino, carboplatino, dacarbazina, procarbazona, altretamina, semustina, lomustina, carmustina, busulfano, tiotepa, melfalán, ciclofosfamida, clorambucilo, mecloretamina, azetidina, cladribina, citarabina, fludarabina, fluorouracilo, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina, alopurinol, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, docetaxel, doxorubicina (adriamicina), etopósido, idarubicina, irinotecán, mitomicina, paclitaxel, plicamicina, topotecán,
- 35 vinblastina, vincristina, vinorelbina, amasacrina, asparaginasa, hidroxurea, mititano, mitoxantrona; antibióticos tales como aminoglucósidos entre ellos estreptomicina, neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina, sisomicina y nitilmicina; compuestos inmunodepresores tales como ciclosporina; antidepresivos tricíclicos, sales de litio, prenilamina y derivados de la fenotiazina.

- 40 La inflamación es una respuesta de defensa localizada del organismo contra los patógenos y la lesión. Las células inmunitarias y los factores solubles forman parte en este proceso para neutralizar el agente perjudicial e iniciar la reparación del tejido para restaurar la homeostasia. La pérdida de regulación de estos mecanismos puede impedir la resolución final del proceso inflamatorio, lo que conduce a una inflamación crónica. La inflamación crónica es muy relevante en la medicina moderna de hoy en día, ya que contribuye a la patogenia de las enfermedades más importantes de las sociedades industrializadas, que incluyen aterosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda y crónica,
- 45 cáncer, diabetes y enfermedades asociadas a la obesidad. La investigación reciente sobre las vías antiinflamatorias endógenas ha identificado un número de moléculas antiinflamatorias y prorrresolución naturales, y vías adecuadas para la intervención farmacológica que harían posible desarrollar fármacos que imiten el transcurso natural de la resolución de la inflamación. Entre estas vías antiinflamatorias y prorrresolución naturales se encuentra el sistema de las melanocortinas.

- 50 Los efectos antiinflamatorios de las melanocortinas se ejercen a través de la inhibición de los mediadores inflamatorios y mediante la inhibición de la migración de las células inflamatorias. Las melanocortinas ejercen estos efectos en numerosas células, que incluyen monocitos, macrófagos, subtipos de linfocitos T, células endoteliales y células epiteliales.

La mayoría de los tipos celulares que responden al efecto antiinflamatorio de las melanocortinas expresan el MCr1, a saber, monocitos, macrófagos, neutrófilos, mastocitos, fibroblastos, células dendríticas, astrocitos y microglíocitos. Los macrófagos humanos y murinos expresan el MCr3 y un número creciente de resultados han identificado los efectos antiinflamatorios mediados por el MC3r *in vitro* e *in vivo* en modelos de inflamación aguda y también más prolongada/crónica.

Por consiguiente, en un caso, la intervención antiinflamatoria que actúa selectivamente sobre el sistema de las melanocortinas se beneficiaría de actuar selectivamente sobre MC1r y MC3r.

Las enfermedades de las articulaciones, tales como la artritis reumatoide (AR) y la gota, se caracterizan por episodios de exacerbaciones agudas, en la AR las exacerbaciones (a menudo descritas como rebotes) típicamente se desarrollan por encima de los síntomas crónicos y se desarrollan a pesar del tratamiento farmacológico intenso. En la gota se puede observar un patrón similar, cuya principal diferencia es que la mayoría de los pacientes con gota carecen de síntomas entre las exacerbaciones. En ambas afecciones, la infiltración significativa de neutrófilos en la membrana sinovial y en el líquido de la articulación son el distintivo patológico principal de las exacerbaciones. Los efectores proinflamatorios más importantes implicados incluyen IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 y COX-2. La resolución de las exacerbaciones agudas para impedir la aparición o el empeoramiento de la inflamación crónica implica la activación de los macrófagos para fagocitar los neutrófilos apoptóticos.

Los receptores de melanocortinas de tipo 1 y 3 se expresan en el tejido sinovial tanto de animales como de humanos, y el MC3r aparece inducido en los pacientes con AR cuando la enfermedad está activa.

Por consiguiente, en un caso, se tendería a aplicar a las artropatías el tratamiento con un análogo de la MSH α o de la MSH γ de acuerdo con la presente invención, y no solo para reducir la gravedad de las exacerbaciones de la enfermedad existente, ya que los rebotes de la artritis reumatoide tendrían un impacto clínico importante. Sin embargo, no sólo las artropatías están asociadas a las exacerbaciones de los síntomas. Las enfermedades neurodegenerativas, tales como la esclerosis múltiple, tienen exacerbaciones de tipo rebote, en donde el tratamiento con un análogo de la MSH α o un análogo de la MSH γ de acuerdo con la presente invención, en un caso, podría reducir los síntomas y, finalmente, al igual que para las artropatías, reducir el empeoramiento global del nivel funcional de los pacientes.

Así pues, en la presente memoria se describe un péptido de acuerdo con la presente invención para ser usado en el tratamiento de una afección inflamatoria del tejido de uno o varios órganos de un mamífero, en donde dicha afección isquémica y/o inflamatoria es una enfermedad inflamatoria.

En un caso, dicha enfermedad inflamatoria es artritis. En un caso, dicha enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en artropatía (una enfermedad de una articulación), artritis (que incluye las enfermedades asociadas a la artritis), artrosis, artritis reumatoide; espondiloartropatías (p. ej., espondilitis anquilosante), artritis reactiva (que incluye la artritis después de fiebre reumática), púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad de Reiter, artritis crónica juvenil que incluye la enfermedad de Still, artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante juvenil, psoriasis, artrosis, artrosis secundaria a hiper movilidad, displasias congénitas, epifisiólisis de cabeza femoral, enfermedad de Perthes, fracturas intraarticulares, meniscectomía, obesidad, luxación recurrente, acciones repetitivas, depósitos cristalinos, y enfermedades y anomalías metabólicas del cartílago que incluyen artropatía por pirofosfato, ocronosis, hemocromatosis, necrosis avascular que incluye la drepanocitemia, tratamiento con corticosteroides u otros fármacos, enfermedad de Caisson, artritis septicémica o infecciosa (que incluye la artritis por tuberculosis, artritis meningocócica, artritis gonocócica, artritis por *Salmonella*), endocarditis infecciosa, artritis vírica, hemoartrosis recurrente y todas las clases de enfermedades de depósito tales como la gota, artropatía por pirofosfato y periartritis cálcica aguda.

En un caso, dicha enfermedad inflamatoria es un trastorno del tejido conjuntivo; en un caso, seleccionado del grupo que consiste en lupus eritematoso diseminado, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, sarcoidosis y síndrome de Sjogrens primario que incluye queratoconjuntivitis seca, polimialgia reumática y otros tipos de vasculitis, enfermedades por depósitos cristalinos (entre ellas, gota), artropatía por pirofosfato y periartritis cálcica aguda.

En un caso, dicha enfermedad inflamatoria es un reumatismo de las partes blandas que incluye bursitis, tenosinovitis o peritendonitis, entesitis, compresión del nervio, periartritis o capsulitis, tensión muscular y disfunción muscular.

En un caso, dicha enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en vasculitis, que incluye vasculitis debida a la artritis reumatoide, vasculitis infecciosa debida a infecciones con especies bacterianas que incluyen enfermedades por espiroquetales tal como la enfermedad de Lyme, sífilis, infecciones riquetsianas y micobacterianas, infecciones micóticas, víricas o protozoarias, vasculitis no infecciosa secundaria a hipersensibilidad y vasculitis leucocitoplástica que incluye enfermedad del suero y púrpura de Henoch-Schonlein, vasculitis inducida por fármacos, crioglobulinemia mixta esencial, hipocomplementemia, vasculitis asociada a otras clases de neoplasia maligna, vasculitis no infecciosa entre ellas arteritis/enfermedad de Takayasu, arteritis de células gigantes (arteritis

temporal y polimialgia reumática), enfermedad de Buerger, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y vasculitis debida a enfermedades del tejido conjuntivo, entre ellas lupus eritematoso diseminado, polimiositis/dermatomiositis, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, sarcoidosis y síndrome de Sjogrens primario.

- 5 En un caso, dicha enfermedad inflamatoria corresponde a enfermedades inflamatorias del aparato digestivo. Dichas enfermedades inflamatorias del aparato digestivo se pueden seleccionar del grupo que consiste en enteropatía inflamatoria, celiaquía, enteropatía sensible al gluten, gastroenteritis eosinófila, linfangectasia intestinal, enteropatías inflamatorias (entre ellas, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad diverticular del colon, enteritis por radiación, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Whipple, estomatitis de todas clases, enfermedades de las
- 10 glándulas salivales (tales como sarcoidosis, obstrucción del conducto salival y síndrome de Sjogrens), inflamación del esófago (p. ej., debido a reflujo gastroesofágico o infecciones con especies de *Candida*, virus del herpes simple y citomegalovirus), enfermedades inflamatorias del estómago (que incluye la gastritis aguda y crónica, infección por *Helicobacter pylori* y enfermedad de Mentrer) e inflamación del intestino delgado.

- En un caso, dicha enfermedad inflamatoria es una enfermedad neurodegenerativa, tal como una enfermedad
- 15 neurodegenerativa que tiene un componente inflamatorio, tal como la esclerosis múltiple (EM).

- En un caso, dicha enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en dermatitis, pénfigo, penfigoide bulloso, penfigoide benigno de la membrana mucosa, dermatitis herpetiforme, esprúe tropical, amiloidosis sistémica, cirrosis biliar primaria, síndrome de Goodpasture, todas las clases de enfermedades por depósitos tales como gota, artropatía por pirofosfato y periartitis cálcica aguda, pancreatitis, discitis séptica, tuberculosis, neoplasias malignas
- 20 (tales como metástasis, mieloma y otras), tumores medulares, espondilitis anquilosante, prolapso discal agudo, enfermedad discal crónica/artrosis, osteoporosis y osteomalacia, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, osteodistrofia renal, espondilolistesis, anomalías congénitas de senosis medular y fibromialgia.

- En un caso, dicha enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de las vías aéreas superiores e inferiores, tales como las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), asma alérgico y no
- 25 alérgico, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y no alérgica, dermatitis alérgica y no alérgica e inflamación del pulmón.

En algunos casos, los péptidos de la presente invención se combinan con, o comprenden, uno o varios segundos ingredientes activos que se sabe que son otros compuestos terapéuticos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- Se describen en la presente memoria los procedimientos para el tratamiento que comprenden una o varias etapas
- 30 de administración de uno o varios segundos ingredientes activos, bien concomitantemente o bien secuencialmente y en las proporciones adecuadas. En un caso, tales segundos ingredientes activos se seleccionan, por ejemplo, de compuestos utilizados para tratar o prevenir la afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos o síntomas y complicaciones asociadas a una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos.

- 35 Los procedimientos de tratamiento descritos en la presente memoria incluyen una etapa en donde la composición farmacéutica o péptido según se define en la presente memoria se administra de forma simultánea, secuencial o independiente en combinación con uno o varios segundos ingredientes activos.

- En un caso, la presente invención da a conocer un kit de partes. Un kit de partes descrito en la presente memoria comprende uno o varios de los péptidos o composiciones que se definen en la presente memoria para el tratamiento,
- 40 prevención o alivio de afecciones isquémicas y/o inflamatorias en el tejido de uno o varios órganos. Los kits permiten la administración simultánea, secuencial o independiente de los péptidos o de los segundos ingredientes activos tal y como se describe en la presente memoria.

En un caso descrito en la presente memoria, el kit de partes comprende uno o varios segundos ingredientes activos tal y como está descrito en la presente memoria.

- 45 Una composición que comprende un análogo de MSH tal y como está definido en la presente memoria se puede administrar a individuos que necesitan el tratamiento en dosis farmacéuticamente eficaces o una cantidad terapéuticamente eficaz.

- Una cantidad terapéuticamente eficaz de un péptido descrito en la presente memoria es una cantidad suficiente para curar, prevenir, reducir el riesgo, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad o
- 50 trastorno determinados y sus complicaciones. La cantidad que es eficaz para un propósito terapéutico particular dependerá de la gravedad y la clase de trastorno, así como del peso y del estado general del sujeto. Una cantidad adecuada para cumplir esto se define como una «cantidad terapéuticamente eficaz».

En un caso, la composición se administra en dosis de 1 µg/día a 100 mg/día; tal como de 1 µg/día a 10 µg/día, tal como de 10 µg/día a 100 µg/día, tal como de 100 µg/día a 250 µg/día, tal como de 250 µg/día a 500 µg/día, tal como

de 500 µg/día a 750 µg/día, tal como de 750 µg/día a 1 mg/día, tal como de 1 mg/día a 2 mg/día, tal como de 2 mg/día a 5 mg/día, o tal como de 5 mg/día a 10 mg/día, tal como de 10 mg/día a 20 mg/día, tal como de 20 mg/día a 30 mg/día, tal como de 30 mg/día a 40 mg/día, tal como de 40 mg/día a 50 mg/día, tal como de 50 mg/día a 75 mg/día, o tal como de 75 mg/día a 100 mg/día.

- 5 En un caso, se administra una dosis única de la composición y puede comprender de 1 µg/kg de masa corporal a 100 mg/kg de masa corporal; tal como de 1 a 10 µg/kg de masa corporal, tal como de 10 a 100 µg/día, tal como de 100 a 250 µg/kg de masa corporal, tal como de 250 a 500 µg/kg de masa corporal, tal como de 500 a 750 µg/kg de masa corporal, tal como de 750 µg/kg de masa corporal a 1 mg/kg de masa corporal, tal como de 1 mg/kg de masa corporal a 2 mg/kg de masa corporal, tal como de 2 a 5 mg/kg de masa corporal, tal como de 5 a 10 mg/kg de masa corporal, tal como de 10 a 20 mg/kg de masa corporal, tal como de 20 a 30 mg/kg de masa corporal, tal como de 30 a 40 mg/kg de masa corporal, tal como de 40 a 50 mg/kg de masa corporal, tal como de 50 a 75 mg/kg de masa corporal, o tal como de 75 a 100 mg/kg de masa corporal.

- 15 En un caso, una dosis se puede administrar una o varias veces al día, tal como de 1 a 6 veces al día, tal como de 1 a 5 veces al día, tal como de 1 a 4 veces al día, tal como de 1 a 3 veces al día, tal como de 1 a 2 veces al día, tal como de 2 a 4 veces al día, tal como de 2 a 3 veces al día. En un caso, la composición que comprende un péptido descrito en la presente memoria se administra preoperatoriamente (antes de la operación o cirugía) y/o intraoperatoriamente (durante la operación o cirugía).

- 20 Se apreciará que la vía preferida de administración dependerá del estado general y de la edad del sujeto a tratar, de la naturaleza de la afección a tratar, de la localización del tejido a tratar en el organismo y del ingrediente activo elegido.

En un caso, la vía de administración permite que el péptido atraviese la barrera hematoencefálica.

En un caso, la vía de administración permite introducir el péptido en el torrente sanguíneo para acabar actuando selectivamente sobre los sitios de la acción deseados.

- 25 En un caso, la vía de administración es cualquier vía adecuada, tal como una vía enteral (que incluye la administración oral, rectal, nasal, pulmonar, yugal, sublingual, transdérmica, intracisternal e intraperitoneal) y/o una vía parenteral (que incluye la administración subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica).

Las formas de dosificación adecuadas para tal administración se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

- 30 La administración parenteral es cualquier vía de administración que no es la vía oral/enteral, gracias a lo cual el medicamento evita la degradación de primer paso en el hígado. Por consiguiente, la administración parenteral incluye inyecciones e infusiones, por ejemplo, la inyección en bolo o la venoclisis continua, tal como la administración intravenosa, la administración intramuscular o la administración subcutánea. Además, la administración parenteral incluye inhalaciones y la administración tópica.

- 35 Por consiguiente, el péptido o composición se puede administrar por vía tópica para atravesar cualquier membrana mucosa de un animal al cual se da la sustancia o péptido, p. ej., en la nariz, vagina, ojo, boca, vías genitales, pulmones, tubo digestivo o recto, por ejemplo, la mucosa de la nariz, o la boca y, por consiguiente, la administración parenteral también puede incluir la administración yugal, sublingual, nasal, rectal, vaginal o intraperitoneal, así como pulmonar y bronquial mediante la inhalación o la instilación. En algunos casos, el péptido se administra por vía tópica para atravesar la piel.

En un caso se utilizan las formas intravenosa, subcutánea e intramuscular de la administración parenteral.

- 40 En un caso, el péptido o composición de acuerdo con la invención se utiliza como un tratamiento local, a saber, se introduce directamente en el sitio o sitios de acción. Por consiguiente, el péptido se puede aplicar directamente a la piel o la mucosa, o el péptido se puede inyectar en el sitio de acción, por ejemplo, en el tejido enfermo o en una arteria terminal que conduce directamente al tejido enfermo.

- 45 En un caso, los péptidos descritos en la presente memoria o los derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas o los compuestos descritos en la presente memoria se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con las técnicas convencionales, tales como los descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20.^a edición, Gennaro, Ed. Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000.

- 50 La terminología «derivado farmacéuticamente aceptable» en el presente contexto incluye sales farmacéuticamente aceptables, lo que indica que es una sal que no es perjudicial para el paciente. Tales sales incluyen sales por adición de base o de ácido farmacéuticamente aceptables, así como sales metálicas farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y sales de amonio alquiladas. Un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos incluye

ésteres y profármacos, u otros precursores de un compuesto que se puede metabolizar biológicamente en el compuesto activo, o formas cristalinas de un compuesto.

La composición farmacéutica o composición farmacéuticamente aceptable se puede formular específicamente para la administración por cualquier vía adecuada, tal como una vía enteral, la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, yugal, sublingual, transdérmica, intracisternal, intraperitoneal y parenteral (que incluye la subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica).

En un caso de la presente invención, las composiciones farmacéuticas o compuestos de la presente invención se formulan para que atraviesen la barrera hematoencefálica.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen las formas farmacéuticas sólidas tal como cápsulas duras o blandas, comprimidos, trociscos, grajeas, píldoras, pastillas para chupar, polvos y gránulos. Cuando sea adecuado, se pueden preparar con revestimientos, tales como revestimientos entéricos, o se pueden formular para proporcionar la liberación controlada del ingrediente activo, tal como la liberación sostenida o prolongada, de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la técnica. En la misma forma farmacéutica sólida se pueden combinar dos ingredientes activos para proporcionar la liberación controlada de un ingrediente activo y la liberación inmediata de otro ingrediente activo.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleasas, siropes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones estériles inyectables acuosas y no acuosas, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles a reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de ser usados. Las formulaciones inyectables de liberación prolongada también se considera que están dentro del alcance de la presente invención.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizadores, ungüentos, cremas/lociones, geles, inhaladores, parches dérmicos, implantes, etc.

En un caso, un compuesto o péptido para ser usado de acuerdo con la presente invención se utiliza por lo general como la sustancia libre o como un derivado farmacéutico, tal como un éster farmacéuticamente aceptable o tal como una sal del mismo. Ejemplos del último son: una sal por adición de ácido de un compuesto que tiene una funcionalidad básica libre y una sal por adición de base de un compuesto que tiene una funcionalidad ácida libre. La terminología «sal farmacéuticamente aceptable» se refiere a una sal no tóxica de un compuesto para ser usado de acuerdo con la presente invención, en donde dichas sales se preparan por lo general haciendo reaccionar una base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, o haciendo reaccionar un ácido con una base orgánica o inorgánica adecuada. Cuando un compuesto para ser usado de acuerdo con la presente invención contiene una funcionalidad básica libre, tales sales se preparan de una manera convencional mediante el tratamiento de una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Cuando un compuesto para ser usado como se describe en la presente memoria contiene una funcionalidad ácida libre, tales sales se preparan de una manera convencional mediante el tratamiento de una solución o suspensión del compuesto con un equivalente químico de una base farmacéuticamente aceptable. Las sales fisiológicamente aceptables de un compuesto con un grupo hidroxilo incluyen la forma aniónica del compuesto en combinación con un catión adecuado, tal como un ion de sodio o amonio. Otras sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles para la preparación de los compuestos descritos en la presente memoria. Las sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitarse a ellas, sales de hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (a saber, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxilo-3-naftoato)).

En un caso de la presente invención, los péptidos de la presente invención están en formas cristalinas, por ejemplo, formas cocrystalizadas o hidratos de formas cristalinas.

La terminología «profármaco» se refiere a los péptidos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto madre de las fórmulas de arriba, por ejemplo, mediante la hidrólisis en la sangre o mediante el metabolismo en las células, tal como, por ejemplo, en las células de los ganglios basales. Se da a conocer una explicación exhaustiva en T. Higuchi y V. Stella, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, los cuales se incorporan en la presente memoria por referencia. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres no tóxicos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Los ésteres de los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos convencionales «March's Advanced Organic Chemistry», 5.^a edición, M. B. Smith y J. March, John Wiley & Sons, 2001.

En un caso, para la administración parenteral, se emplean soluciones de péptidos para ser usadas de acuerdo con la presente invención en una solución acuosa estéril, en propilenglicol acuoso o en aceite de sésamo o de cacahuete. Las soluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente cuando sea adecuado y el diluyente líquido debe hacerse isotónico, p. ej., con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente

5 adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles a emplear están fácilmente disponibles mediante técnicas estándares conocidas por los expertos en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o sustancias de relleno sólidas e inertes, soluciones acuosas estériles y diferentes solventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, arcilla blanca,

10 sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y alquiléteres inferiores de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son sirope, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Además, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con cera. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación de

15 los compuestos para ser usados de acuerdo con la presente invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran entonces con facilidad en muchas formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas. Las formulaciones se pueden presentar ventajosamente en una forma farmacéutica unitaria mediante los procedimientos conocidos en la técnica de la farmacia.

Las formulaciones descritas en la presente memoria para la administración oral se pueden presentar como unidades

20 independientes, tales como cápsulas o comprimidos, en donde cada una contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo y puede incluir un excipiente adecuado.

Además, las formulaciones disponibles para vía oral pueden ser en la forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en una emulsión líquida acuosa o no acuosa, o líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

Las composiciones diseñadas para ser usadas por vía oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier

25 procedimiento conocido y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos pueden contener el ingrediente o ingredientes activos en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de los comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo: diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio,

30 carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación o disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga; y lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser sin revestir o pueden estar revestidos mediante las técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción en el tramo gastrointestinal y de este modo proporcionar una acción prolongada durante más tiempo. Por ejemplo, se puede emplear un material

35 de retraso en el tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir mediante las técnicas descritas en las patentes de los EE. UU. n.ºs 4.356.108; 4.166.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para la liberación controlada.

Las formulaciones para ser usadas por vía oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio y caolín, o unas cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un

40 medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva. Las suspensiones acuosas pueden contener el compuesto para ser usado de acuerdo con la presente invención en una mezcla con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio,

45 polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce en la naturaleza, tal como lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de polioxietileno y

50 sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietileno y sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más colorantes, uno o más saborizantes y uno o más edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal,

55 por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes tales como los presentados más arriba y los saborizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones se pueden preservar mediante

la adición de un antioxidante, tal como el ácido ascórbico.

Los polvos y los gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el compuesto activo en una mezcla con un disgregante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los disgregantes o humectantes o agentes de suspensión adecuados están ejemplificados mediante los ya mencionados más arriba. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo, edulcorantes, saborizantes y colorantes.

- Las composiciones farmacéuticas que comprenden los péptidos para ser usados como se describe en la presente memoria también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, una parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de forma natural, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos que se producen de forma natural, por ejemplo, lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales procedentes de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietileno y sorbitano. Las emulsiones también pueden contener edulcorantes o saborizantes.
- Los siropes y los elixires se pueden formular con edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante y saborizante y colorante. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable y estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con los procedimientos conocidos con los disgregantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados descritos más arriba. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites no volátiles estériles se emplean convenientemente como medio disolvente o de suspensión. Con este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave mediante el uso de mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, encuentran uso en la preparación de inyectables.

- Las composiciones también pueden ser en forma de supositorios para la administración rectal de los compuestos de la invención. Estas composiciones se pueden preparar mediante la mezcla del compuesto con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales, pero líquido a la temperatura rectal y, así pues, se funde en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Los péptidos descritos en la presente memoria también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una serie de fosfolípidos, tales como, pero sin limitarse a ellos, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- Además, algunos péptidos descritos en la presente memoria pueden formar solvatos con agua o solventes orgánicos corrientes. Tales solvatos también quedan abarcados por el alcance de la invención.

Así pues, un caso más da a conocer una composición farmacéutica que comprende un péptido para ser usado como se describe en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o varios vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

- 40 APÉNDICE: Ejemplos de secuencias de análogos de MSH

Análogos de la MSHa

X = Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:1)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:3)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:5)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys- :

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:1)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:3)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:5)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

$X = \text{Ac}-(\text{Ac-Lys-Gly-Lys})\text{Lys}-$

Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys- :

Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-:

Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys- :

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-:

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-SEQ ID NO:1)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-SEQ ID NO:3)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-SEQ ID NO:5)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys- :

Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys- :

Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 (Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 (Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-(Ac-Lys-)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys- :

Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys- :

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys- :

Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys)Lys-Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-:

Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-(Ac-Lys-Gly)Lys-Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys- :

Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-SEQ ID NO:1)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-SEQ ID NO:3)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val

Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val (Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-SEQ ID NO:5)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-Nal-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly)Lys-Ser-Ser-Ile-Ile-Ser-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)

La valina del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

Análogos de la MSHy

X = Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-:

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂)

X = Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys- :

Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

- 5 [Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys- :

Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys- :

Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-
 [Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-
 Lys-Lys-Gly-)Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-
 [Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys- :

Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-
)Lys-Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-
)Lys-Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys- :

Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

- 5 [Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys- :

Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)

Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys- :

Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)

Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys- :

Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-(Ac-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-:

Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

- 5 [Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

$X = \text{Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys} :$

Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys - SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys - SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-)Lys-Lys -Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH_2).

$X = \text{Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys} :$

Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-)Lys-Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys- :

Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-
 [Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

[Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

X = Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys- :

Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-
 (Ac-Lys-Gly-)Lys- SEQ ID NO:s 11 or 7)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-
 [Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly] (Ac-Lys-
 (Ac-Lys-Gly-)Lys- SEQ ID NO:s 13 or 9)
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-(D-Arg)-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-
 [Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Nal-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]
 Ac-Lys-(Ac-Lys-Gly-)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Nal)-Arg-Trp-Asp-Arg-(D-Phe)-[Gly]

- 5 [Gly] es un aminoácido opcional en la secuencia (puede estar presente o ausente). La Phe o la Gly del extremo carboxilo puede estar amidada (NH₂).

Ejemplos

- La potencia y la eficacia de los péptidos descritos se puede determinar mediante el uso de diferentes procedimientos farmacológicos. La presente invención se ilustra además con referencia a los ejemplos que vienen a continuación,
 10 que no pretenden limitar de ningún modo el alcance de la invención tal y como se reivindica.

A continuación se describen de forma general los procedimientos para analizar los péptidos de la invención. Los resultados para los péptidos analizados se ofrecen en los ejemplos que vienen más adelante. El objetivo de los

procedimientos es analizar los péptidos de la invención por su afinidad de fijación al receptor frente al MC1r de humano y por su eficacia frente al MC1r y al MC3r de humano.

Los efectos inmunomoduladores de las melanocortinas están mediados por la estimulación de MC1r y/o MC3r de las células competentes inmunitarias en los tejidos, órganos y plasma. El MC1r y/o el MC3r se expresan en las células competentes inmunitarias, entre ellas monocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos T y células dendríticas. La estimulación de MC1r y/o MC3r está asociada a la atenuación de la producción de citocinas y la activación de los efectos prorrresolución. Tanto la afinidad de fijación como la eficacia del receptor (la expresión alternativa es potencia) de una melanocortina dada, en algunos casos, constituyen la eficacia global de un compuesto dado. El grado de la afinidad de fijación de un compuesto determinado frente a los MCr se define como la capacidad para desplazar un agonista total radiomarcado con una alta afinidad de fijación al receptor, en el caso concreto, desplazamiento de ^{125}I -NDP-MSH α de MC1r. La afinidad de fijación se expresa con una constante de inhibición CI_{50} definida como la concentración de un compuesto dado que induce un desplazamiento del 50% de los compuestos radiomarcados (cuanto menor es la CI_{50} , mayor es la afinidad de fijación). La eficacia del receptor se define como la capacidad para estimular la producción de AMPc en comparación con un agonista total de MSH α o NDP-MSH α . Ambos con respecto a la eficacia máxima (E_{max}) y con respecto a la constante de eficacia CE_{50} , definida como la concentración de agonista que da una respuesta semimáxima (cuanto menor es la CE_{50} , mayor es la eficacia).

Los compuestos problema de los ejemplos incluyen:

- 1) MSH α (Ac-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH $_2$) (Ac-SEQ ID n.º 2);
- 2) NDP-MSH α (Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH $_2$);
- 3) Ac(Lys) $_6$ - α MSH (Ac(Lys) $_6$ -Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH $_2$) (Ac(Lys) $_6$ -SEQ ID n.º 2); y
- 4) Ac(Lys) $_6$ -NDP-MSH α (Ac(Lys) $_6$ -Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH $_2$).
- 5) Análogo de MSH α n.º 1:
Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH $_2$ (Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-SEQ ID n.º 2).
- 6) Análogo de MSH γ n.º 2: Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-NH $_2$.

Configuración experimental

Prueba 1) Afinidad de fijación frente al MC1r de humano

La afinidad de fijación frente al MC1r de humano se analizó con un ensayo de fijación del radioligando con una fracción de membrana de las células CRO que expresan de forma estable el MC1r de humano. La fijación competitiva se realizó en los pocillos de una placa de 96 pocillos (Master Block, Greiner, 786201) que contiene tampón de fijación, extractos de membrana del MC1r de humano, [^{125}I](Lys $_{11}$)(Nle $_4$ -D-Phe $_7$)-MSH α y el compuesto problema a concentraciones crecientes. Las muestras se incubaron en un volumen final de 0,1 ml durante 60 min a 25 °C y a continuación se filtraron a través de filtros. Los filtros se lavaron seis veces con 0,5 ml de tampón de lavado enfriado en hielo y se añadieron 50 μl de Microscint 20 (Packard) a cada pocillo. Las placas se incubaron 15 min en un agitador orbital y a continuación se contaron con un contador gamma TopCount durante 1 min/pocillo.

Los datos se presentan como valores medios. La constante de inhibición se determina mediante análisis del mejor ajuste después de la transformación logarítmica con el programa informático Graph Pad (versión 6.0). Las diferencias se consideran significativas a niveles de probabilidad (P) de 0,05.

40 Prueba 2) Eficacia del receptor frente al MC1r y al MC3r de humano

Las células CHO-K1 que expresan el MC1r o bien el MC3r y que se hicieron crecer en medio sin antibiótico se desprendieron mediante un lavado rápido y suave con PBS-EDTA (EDTA a 5 mM), se recuperaron por centrifugación y se resuspendieron en tampón de ensayo (KRH: KCl a 5 mM; MgSO $_4$ a 1,25 mM, NaCl a 124 mM, HEPES a 25 mM, glucosa a 13,3 mM, KN $_2$ PO $_4$ a 1,25 mM, CaCl $_2$ a 1,45 mM, SAB al 0,5 g/l).

Se mezclaron 12 μl de células con 12 μl del compuesto problema a concentraciones crecientes en placas de 96 pocillos y, a continuación, se incubaron 30 min a temperatura ambiente. La producción de AMPc se determinó después de la adición de tampón de lisis y una incubación de 1 hora, mediante el uso de inmunoensayo competitivo con anti-AMPc marcado con criptato y AMPc marcado con d2 (kit HTRF de CisBio) con unos valores de porcentaje de ΔF calculados de acuerdo con la especificación del fabricante. Las curvas de respuesta a la dosis se realizaron en paralelo con los compuestos problema y con los compuestos de referencia.

La tecnología HTRF es un ensayo de titulación basado en una competición entre el AMPc marcado (exógeno) y el AMPc producido por la célula tras la activación del MCr. El intervalo dinámico del ensayo era de 3 a 4 veces, lo que significa que el intervalo lineal (el que permite la conversión de los datos primarios del AMPc a nM) se encuentra dentro de este intervalo. La ventana entre la parte superior y la parte inferior de la curva es más alta (en torno a 100), lo que significa que al convertir a nM de AMPc, la ventana del ensayo de AMPc va de 1 nM (basal) a aproximadamente 30 nM ($E_{\max}$). Todos los experimentos se llevaron a cabo en presencia de IBMX (a la concentración final de 1 mM), el inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa.

Los datos se presentan como valores medios. La constante de inhibición se determina mediante análisis del mejor ajuste tras la transformación logarítmica con el programa informático Graph Pad (versión 6.0). Las diferencias se consideran significativas a niveles de probabilidad (P) de 0,05.

Prueba 3) Eficacia del receptor frente al MC1r de humano

Como otra alternativa, la eficacia del receptor MC1r se analizó en las células HEK transfectadas de forma estable que expresan el MC1r de humano. Las células se hicieron crecer en medio de Eagle modificado de Dulbecco 1885 complementado con suero de ternera fetal al 10%, glutamina a 2 mM y gentamicina a 0,01 mg/ml. Los plásmidos de expresión que contienen los ADNc que codifican los receptores de tipo silvestre o mutados se expresaron después de la transfección de acuerdo con el procedimiento de precipitación con fosfato de calcio. Las células se mantuvieron congeladas hasta los experimentos, en los que las células se hicieron crecer en medio RPMI 1640 complementado con L-glutamina a 2 mM ajustado para contener bicarbonato de sodio a 1,5 g/litro, glucosa a 4,5 g/litro, HEPES a 10 mM, piruvato de sodio a 1,0 mM y suero bovino fetal al 10%.

Se incubaron las células ($2,5 \times 10^5$ células por pocillo) durante 15 min a 37 °C en 1 ml de tampón de fijación recién preparado complementado con el inhibidor inespecífico de fosfodiesterasa 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) a 5×10^{-4} M, bacitracina a 40 µg/ml y diferentes concentraciones del compuesto problema. Después de la incubación, las células se colocaron en hielo, se retiró el medio y se lisaron las células. La medición del AMPc en las muestras se llevó a cabo mediante el uso de un kit comercial de inmunoensayo enzimático de AMPc de Cayman Chemicals (cat. n.º 581001). Todas las concentraciones de AMPc se expresaron respecto al número total de células en cada una de las muestras.

Ejemplo 1

El compuesto problema es un análogo de MSHα n.º 1:

Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂ (Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-SEQ ID n.º 2).

Así pues, la X (o la sonda aminoacídica ramificada SAR) en este análogo es Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys (véase p. ej., la figura 7), que está conjugada a la Ser del extremo amino de la MSHα nativa Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂ amidada en el extremo carboxilo.

En análogo n.º 1 se analizó como se describe:

Prueba 1: Se examinaron el análogo de MSHα n.º 1, la MSHα y la Ac(Lys)₆-MSHα. El análogo de MSHα n.º 1 y la Ac(Lys)₆-MSHα se analizaron en un intervalo de concentración de 10^{-6} a 10^{-13} M ($n = 2-4$ en cada concentración); la MSHα se analizó en el intervalo de concentración de 10^{-6} a 10^{-11} M ($n = 2$ en cada concentración).

Los resultados se muestran en la figura 1. La CI_{50} para el análogo de MSHα n.º 1 se calculó que era $6,45 \times 10^{-11}$ y la CI_{50} para la MSHα de referencia se calculó que era $4,095 \times 10^{-10}$. No se pudieron obtener datos concluyentes para la Ac(Lys)₆-MSHα.

Prueba 3: Los compuestos Ac(Lys)₆-MSHα, Ac(Lys)₆-NDP-MSHα y MSHα se analizaron en un intervalo de dosis de 10^{-11} a 10^{-6} M ($n = 5-6$ en cada concentración).

Los resultados se muestran en la figura 2. Se calculó la eficacia máxima $E_{\max}$ (eficacia máxima expresada como el porcentaje de MSHα):

Ac(Lys)₆-MSHα $E_{\max}$: $72 \pm 5\%$ de MSHα, $P < 0,05$;

Ac(Lys)₆-NDP-MSH $E_{\max}$: $62 \pm 8\%$ de MSHα, $P < 0,05$.

De igual modo se calcularon los valores de CE_{50} :

MSHα: $1,74 \times 10^{-9}$ M

Ac(Lys)₆-MSHα: $2,12 \times 10^{-9}$ M

Ac(Lys)₆-NDP-MSHα: $1,35 \times 10^{-9}$ M.

- Prueba 2: El análogo de MSHα n.º 1, la NDP-MSHα (Ac-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂) y la Ac(Lys)₆-MSHα se analizaron frente al MC1r de humano. La NDP-MSHα se sabe por la bibliografía que es un agonista total muy eficaz del MC1r con una CE₅₀ que se ha descrito que es aproximadamente 10 veces más baja que la de MSHα.

El análogo de MSHα n.º 1 y la Ac(Lys)₆-MSHα se analizaron en un intervalo de concentración de 10^{-6} a 10^{-11} M (n = 2 en cada concentración); la NDP-MSHα se analizó en un intervalo de concentración de 10^{-6} a 10^{-13} M (n = 2 en cada concentración).

- Los resultados se muestran en la figura 3. La eficacia máxima (E_{max}) para el análogo de MSHα n.º 1, la NDP-MSHα y la Ac(Lys)₆-MSHα era aproximadamente de 3 nM. La CE₅₀ era de $2,0 \times 10^{-10}$ y $4,7 \times 10^{-11}$ M para el análogo de MSHα n.º 1 y la NDP-MSHα, respectivamente.

Ejemplo 2

El compuesto problema es el análogo de MSHγ n.º 2:

- Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂.

Así pues, la X (o la sonda aminoacídica ramificada SAR) en este compuesto es Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys (véase, p. ej., la figura 7) que está conjugada a la Tyr del extremo amino de la MSHγ Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂ amidada en el extremo carboxilo y con el Trp en la conformación D.

El análogo n.º 2 se analizó como se describe:

- Prueba 1: se analizaron el análogo de MSHγ n.º 2 y la NDP-MSHα. La NDP-MSHα se sabe por la bibliografía que es un agonista muy potente del MC1r con una CI₅₀ que se ha descrito que es aproximadamente 10 veces más baja que la de MSHα. El análogo de γ-MSH n.º 2 se analizó en un intervalo de concentración de 10^{-8} a 10^{-13} M (n = 2 en cada concentración); la NDP-MSHα se analizó en un intervalo de concentración de 10^{-6} a 10^{-12} M (n = 3-4 en cada concentración).

- Los resultados se muestran en la figura 4. Por lo general, se sabe que MSHγ tiene una afinidad de fijación débil por el MC1r de humano. La CI₅₀ para el análogo de MSHγ n.º 2 se calculó que era $6,06 \times 10^{-10}$ y la CI₅₀ para la NDP-MSHα se calculó que era $5,53 \times 10^{-10}$; así pues, la afinidad de fijación del análogo de MSHγ n.º 2 es comparable a la de NDP-MSHα superpotente.

- Prueba 2: Al análogo de MSHγ n.º 2 y a la NDP-MSHα se les analizó su actividad agonista por el MC1r y el MC3r de humano. La NDP-MSHα se sabe por la bibliografía que es un agonista total muy eficaz del MC1r y del MC3r y que es superior a la MSHα nativa para el MC1r y el MC3r de humano (potencia unas 10 veces más elevada por ambos receptores). La NDP-MSHα es también más de 100 veces más potente que la MSHγ frente al MC1r y al MC3r de humano.

- Para ambos receptores, el análogo de MSHγ n.º 2 se analizó en un intervalo de concentración de 10^{-6} a 10^{-11} M (n = 2 en cada concentración) y la NDP-MSHα se analizó en un intervalo de concentración de 10^{-6} a 3×10^{-13} M (n = 2 en cada concentración).

Los resultados se muestran en las figuras 5 y 6:

- Para el análogo de MSHγ n.º 2 frente al MC1r humano; E_{max} aproximadamente 10 nM y CE₅₀ de $1,52 \times 10^{-10}$. Para la NDP-MSHα frente al MC1r humano, el valor de E_{max} es aproximadamente 3 nM y el de CE₅₀ es de $5,5 \times 10^{-11}$ (véase la figura 5).

Para el análogo de MSHγ n.º 2 frente al MC3r humano; E_{max} aproximadamente 1 nM y CE₅₀ de $5,65 \times 10^{-11}$ M. Para la NDP-MSHα frente al MC3r humano, el valor de E_{max} es aproximadamente 10 nM y el de CE₅₀ es de $2,80 \times 10^{-10}$ M (véase la figura 6).

Ejemplo 3

- Síntesis de los péptidos de los ejemplos 1 y 2:

Análogo de MSHα n.º 1:

Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂ (Ac-(Ac-Lys-Lys-)Lys-SEQ ID n.º

2).

Análogo de MSHy n.º 2:

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂.

Los péptidos se fabrican con la química de Fmoc (9-fluorenilmetiloxycarbonilo). Los péptidos se fabrican con una resina de poliestireno, funcionalizada con un conector apropiado, y los péptidos luego se fabrican con un sintetizador de péptidos Intavis. Se le añade un exceso de 4 veces del aminoácido respecto a la resina y se utilizaron HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) o bien HCTU (hexafluorofosfato de 2-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio) a un exceso de 3,95 veces para crear el éster activo. Junto con un exceso de 8 veces de DIPEA (N,N-diisopropiletilamina) como base, estos reactantes catalizan la adición del siguiente aminoácido. Una vez que se ha unido el aminoácido (cada ciclo incluye un doble ciclo de acoplamiento para asegurar el acoplamiento eficaz), la resina se expone a anhídrido acético al 20% para terminar («desproteger») cualquier cadena peptídica que no haya añadido el siguiente aminoácido.

Los aminoácidos se disuelven en NMP (N-metil-2-pirrolidona) o DMF (dimetilformamida) para los lavados. Se utiliza piperidina para retirar el grupo Fmoc del extremo en cada ciclo de acoplamiento, lo que permite añadir el siguiente aminoácido.

El análogo de MSHα n.º 1 se hizo con Lys(Mtt) en el extremo; el péptido se acetiló, se le retiró el Mtt, se le añadió Lys, se le añadió Lys y luego se acetiló de nuevo.

Para el análogo de MSHy n.º 2, la adición de uno o más dipéptidos de pseudoprolina (oxazolidina) durante la síntesis de los péptidos que contienen serina y/o treonina dio lugar a mejoras de la calidad del péptido y un incremento del rendimiento del péptido bruto de longitud completa. En este caso, el péptido se completó hasta el MEHF, se le añadió un dipéptido de pseudoprolina (Fmoc-YS), se le acopló el siguiente aminoácido «Ser» 3 veces para asegurar que iba hasta la compleción, y el péptido se acabó manualmente con la adición de la Lys(Mtt), acetilación y, luego, acabado como más arriba.

En cada caso, los péptidos se secaron con MeOH (3X), DCM 83X), se escindieron con TFA al 92%, agua al 2%, triisopropilsilano al 2%, tioanisol al 2% y etanoditiol al 2% durante 3 a 4 h a la temperatura ambiente. Los péptidos se hicieron precipitar en éter dietílico frío, se centrifugaron (2000 rpm) y los sedimentos se lavaron 2 veces con éter frío. Después del secado, los péptidos se solubilizaron en agua con TFA al 0,1% (tampón A) y se sometió a RP-HPLC con las columnas C18 (tampón B = acetonitrilo al 95%/TFA al 0,1%).

La pureza se determinó mediante HPLC analítica y confirmamos por MS las masas moleculares monoisotópicas teóricas. La integridad de la secuencia se verificó por secuenciación CID de MS/MS en tándem.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> Txp Pharma GmbH

5 <120> Análogos de MSH-alfa y MSH-gamma mejorados

<130> P3050EP00

<150> US 61/716,032

10 <151> 19-10- 2012

<160> 22

<170> PatentIn versión 3.5

15

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

20

<400> 1

Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val
1				5					10			

25 <210> 2

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

30 <220>

<221> MOD_RES

<222> (13)..(13)

<223> AMIDACIÓN

35 <400> 2

Ser	Tyr	Ser	Met	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val
1				5					10			

<210> 3

40 <211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

45 <221> Nle

<222> (4)..(4)

<223> Norleucina

<220>

50 <221> MUTÁGENO

<222> (4) .. (4)

<223> Nle (norleucina)

<400> 3

55

Ser	Tyr	Ser	Xaa	Glu	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Lys	Pro	Val
1				5					10			

<210> 4

<211> 13

60 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>
 <221> Nle
 <222> (4) .. (4)
 5 <223> Norleucina

 <220>
 <221> MUTÁGENO
 <222> (4) .. (4)
 10
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (13) .. (13)
 <223> AMIDACIÓN
 15
 <400> 4

 Ser Tyr Ser Xaa Glu His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val
 1 5 10

 20 <210> 5
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 25 <400> 5

 Ser Ser Ile Ile Ser His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val
 1 5 10

 <210> 6
 30 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 6
 40
 Ser Ser Ile Ile Ser His Phe Arg Trp Gly Lys Pro Val
 1 5 10

 <210> 7
 <211> 12
 45 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 7

 Tyr Val Met Gly His Phe Arg Trp Asp Arg Phe Gly
 50 1 5 10

 <210> 8
 <211> 12
 <212> PRT
 55 <213> Homo sapiens

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (12)..(12)
 60 <223> AMIDACIÓN

<400> 8

Tyr Val Met Gly His Phe Arg Trp Asp Arg Phe Gly
1 5 10

5

<210> 9

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

10

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (3)..(3)

<223> Nle (norleucina)

15

<400> 9

Tyr Val Xaa Gly His Phe Arg Trp Asp Arg Phe Gly
1 5 10

20

<210> 10

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

25

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (3)..(3)

<223> Nle (norleucina)

30

<220>

<221> MOD_RES

<222> (12)..(12)

<223> AMIDACIÓN

35

<400> 10

Tyr Val Xaa Gly His Phe Arg Trp Asp Arg Phe Gly
1 5 10

40

<210> 11

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 11

45

Tyr Val Met Gly His Phe Arg Trp Asp Arg Phe
1 5 10

<210> 12

<211> 11

50

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

55

<222> (11)..(11)

<223> AMIDACIÓN

<400> 12

Tyr Val Met Gly His Phe Arg Trp Asp Arg Phe
1 5 10

<210> 13

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MUTÁGENO

10 <222> (3)..(3)

<223> Nle (norleucina)

<400> 13

Tyr Val Xaa Gly His Phe Arg Trp Asp Arg Phe
15 1 5 10

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Homo sapiens

<220>

<221> MUTÁGENO

<222> (3)..(3)

25 <223> Nle (norleucina)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

30 <223> AMIDACIÓN

<400> 14

Tyr Val Xaa Gly His Phe Arg Trp Asp Arg Phe
35 1 5 10

<210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Homo sapiens

40

<400> 15

Arg Tyr Tyr Arg Trp Lys
1 5

45 <210> 16

<211> 4

<212> PRT

<213> Homo sapiens

50 <400> 16

His Phe Arg Trp
1

<210> 17

55 <211> 5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Ser Tyr Ser Met Glu
1 5

 5 <210> 18
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <220>
 10 <221> MUTÁGENO
 <222> (4)..(4)
 <223> Nle (norleucina)

 <400> 18
 15 **Ser Tyr Ser Xaa Glu**
1 5

 <210> 19
 <211> 5
 20 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

 <400> 19

Ser Ser Ile Ile Ser
 25 **1 5**

 <210> 20
 <211> 4
 <212> PRT
 30 <213> Homo sapiens

 <400> 20

Tyr Val Met Gly
1
 35 <210> 21
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 40 <220>
 <221> MUTÁGENO
 <222> (3) .. (3)
 <223> Nle (norleucina)
 45 <400> 21

Tyr Val Xaa Gly
1
 50 <210> 22
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 55 <400> 22

Lys Lys Lys Lys
1

REIVINDICACIONES

1. Péptido que consiste en de 14 a 16 restos aminoacídicos, en donde dicho péptido es un análogo de MSH α o de MSH γ que tiene la secuencia aminoacídica:

5 $X - (aa_1)_n - Y - (aa_2)_m - Z$

en donde X es una sonda aminoacídica ramificada que consiste en 3 restos de Lys que tiene la fórmula Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys₁;

en donde (aa₁)_n es una secuencia aminoacídica que consiste en 4 o 5 restos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17), Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu (SEQ ID n.º 18),
 10 Ser-Ser-Ile-Ile-Ser (SEQ ID n.º 19), Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20) y Tyr-Val-Nle-Gly (SEQ ID n.º 21); y

en donde Y es una secuencia aminoacídica que consiste en 4 restos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16), His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp; y

15 en donde (aa₂)_m se selecciona del grupo que consiste en Gly y Asp; y

en donde Z es una secuencia aminoacídica que consiste en 2 o 3 restos aminoacídicos contiguos seleccionados del grupo que consiste en Lys-Pro-Val; Lys-Pro-(D-Val); Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly; Arg-Phe y Arg-(D-Phe).

2. Péptido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho péptido es un análogo de MSH α que consiste en 16 restos aminoacídicos y (aa₁)_n se selecciona del grupo que consiste en Ser-Tyr-Ser-Met-Glu (SEQ ID n.º 17), Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu (SEQ ID n.º 18), Ser-Ser-Ile-Ile-Ser (SEQ ID n.º 19);

Y se selecciona del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16); His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp;

25 (aa₂)_m es Gly; y Z se selecciona del grupo que consiste en Lys-Pro-Val y Lys-Pro-(D-Val).

3. Péptido de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho péptido es un análogo de MSH γ que consiste en 14 o 15 restos aminoacídicos y (aa₁)_n se selecciona del grupo que consiste en Tyr-Val-Met-Gly (SEQ ID n.º 20) y Tyr-Val-Nle-Gly (SEQ ID n.º 21);

Y se selecciona del grupo que consiste en His-Phe-Arg-Trp (SEQ ID n.º 16); His-(D-Phe)-Arg-Trp; His-Phe-(D-Arg)-Trp; His-Phe-Arg-(D-Trp); His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp); His-Nal-Arg-Trp e His-(D-Nal)-Arg-Trp;

(aa₂)_m es Asp; y Z se selecciona del grupo que consiste en Arg-Phe-Gly; Arg-(D-Phe)-Gly; Arg-Phe y Arg-(D-Phe).

4. Péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el extremo carboxilo de dicho péptido está modificado por amidación (-NH₂).

5. Péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho péptido se selecciona del grupo que consiste en:

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂
(Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:2);

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-(D-Val)-
NH₂;

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Ser-Tyr-Ser-Nle-Glu-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-
NH₂;

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-
NH₂;

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂
(Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:8);

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-
NH₂;

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Met-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-(D-Phe)-Gly-
NH₂;

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-
NH₂;

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-Phe-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly-NH₂
(Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-SEQ ID NO:9);

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-Trp-Asp-Arg-Phe-Gly- NH₂; y

Ac-(Ac-Lys-Lys)Lys-Tyr-Val-Nle-Gly-His-(D-Phe)-Arg-(D-Trp)-Asp-Arg-Phe-Gly-
NH₂.

6. Péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho péptido es capaz de fijarse y activar los receptores de melanocortinas MC1r y/o MC3r.
7. Composición farmacéutica que comprende el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para ser usado como un medicamento.
9. Péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para ser usado en el tratamiento de una afección isquémica y/o inflamatoria en el tejido de uno o varios órganos de un mamífero.
10. Péptido para ser usado de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicho órgano se selecciona del grupo que consiste en riñón, hígado, cerebro, corazón, músculos, médula ósea, piel, huesos, pulmones, las vías respiratorias, bazo, glándulas exocrinas, vejiga, glándulas endocrinas, órganos reproductivos, que incluyen las trompas de Falopio, ojo, oído, aparato circulatorio, el tramo gastrointestinal incluido el intestino delgado, colon, recto, canal anal y glándula prostática.
11. Péptido para ser usado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en donde dicha afección isquémica es una isquemia secundaria, tal como una isquemia debida a accidente cerebrovascular, lesión, choque septicémico, hipotensión sistémica, paro cardíaco debido a infarto de miocardio, arritmia cardíaca, enfermedad ateromatosa con trombosis, embolia de corazón o de vaso sanguíneo de cualquier órgano, vasoespasmo, aneurisma aórtico o aneurismas en otros órganos, estenosis coronaria, infarto de miocardio, angina de pecho, pericarditis, miocarditis, mixodemia o endocarditis.
12. Péptido para ser usado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en donde dicha afección isquémica y/o inflamatoria está asociada a cirugía, tal como cirugía mayor; entre ellas, cirugía cardiotorácica, cirugía abdominal, cirugía en la aorta y/o otros vasos sanguíneos mayores, reparación de una o varias válvulas cardíacas,

injerto de revascularización coronaria (CABG), cirugía en la raíz aórtica o la rama aórtica incluidas las arterias carótidas comunes, cirugía cardíaca combinada tal como sustitución de una o varias válvulas y CABG y cirugía de la raíz aórtica; síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) posquirúrgico y disfunción orgánica posquirúrgica, tal como insuficiencia renal posquirúrgica incluida la lesión renal aguda (LRA), nefrotoxicidad e insuficiencia renal crónica (IRC).

13. Péptido para ser usado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en donde dicha afección isquémica y/o inflamatoria está asociada al trasplante de órganos, tal como el trasplante de órganos sólidos que incluye trasplante de corazón, trasplante de pulmón, trasplante combinado de corazón y pulmón, trasplante de hígado y trasplante de riñón.

10 14. Péptido para ser usado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 10, en donde dicha afección isquémica y/o inflamatoria es la lesión por reperfusión.

15. Péptido para ser usado de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 10, en donde dicha enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en artropatía (enfermedad de las articulaciones), artritis reumatoide (AR), gota, enfermedades inflamatorias del aparato digestivo y esclerosis múltiple.

15

Figura 1

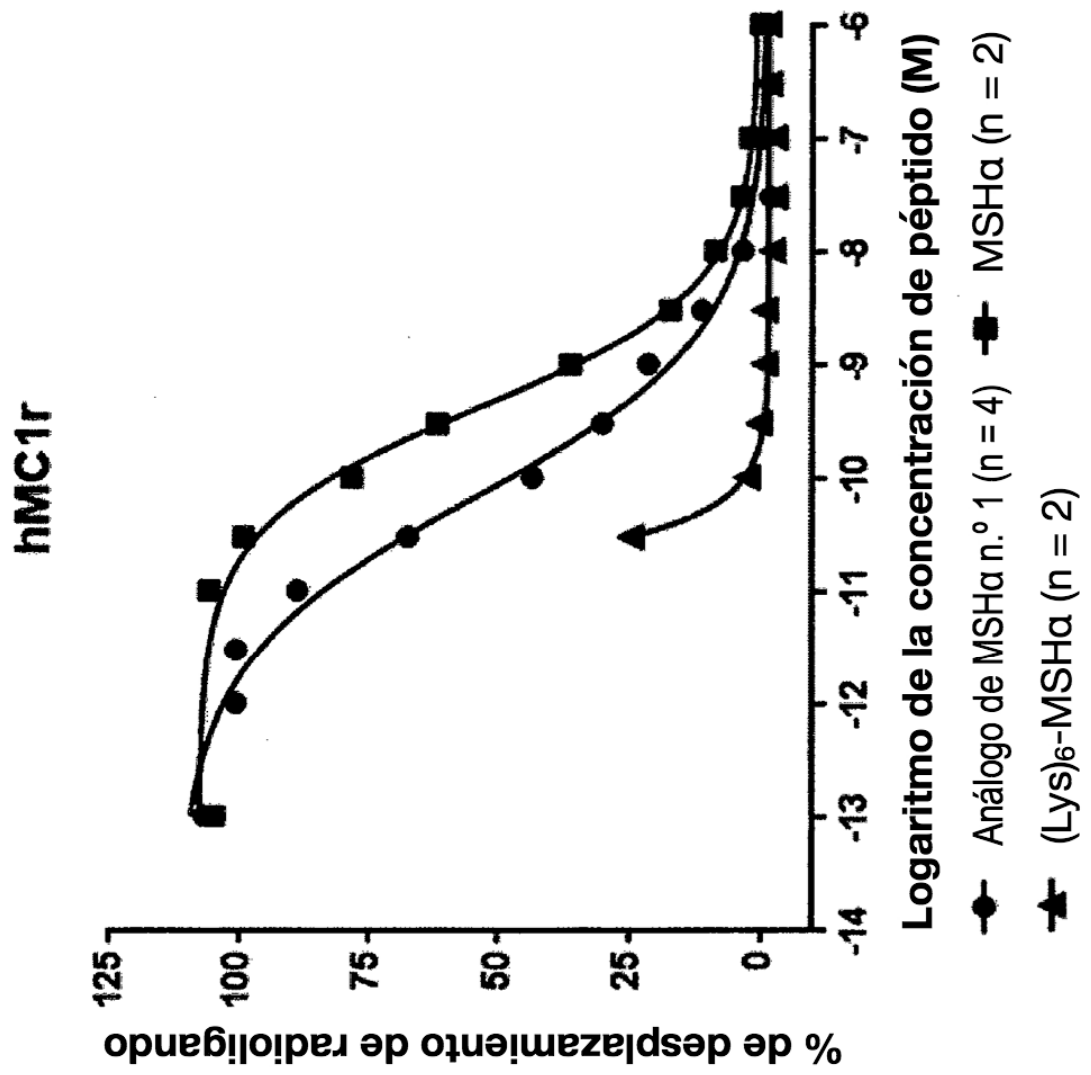


Figura 2

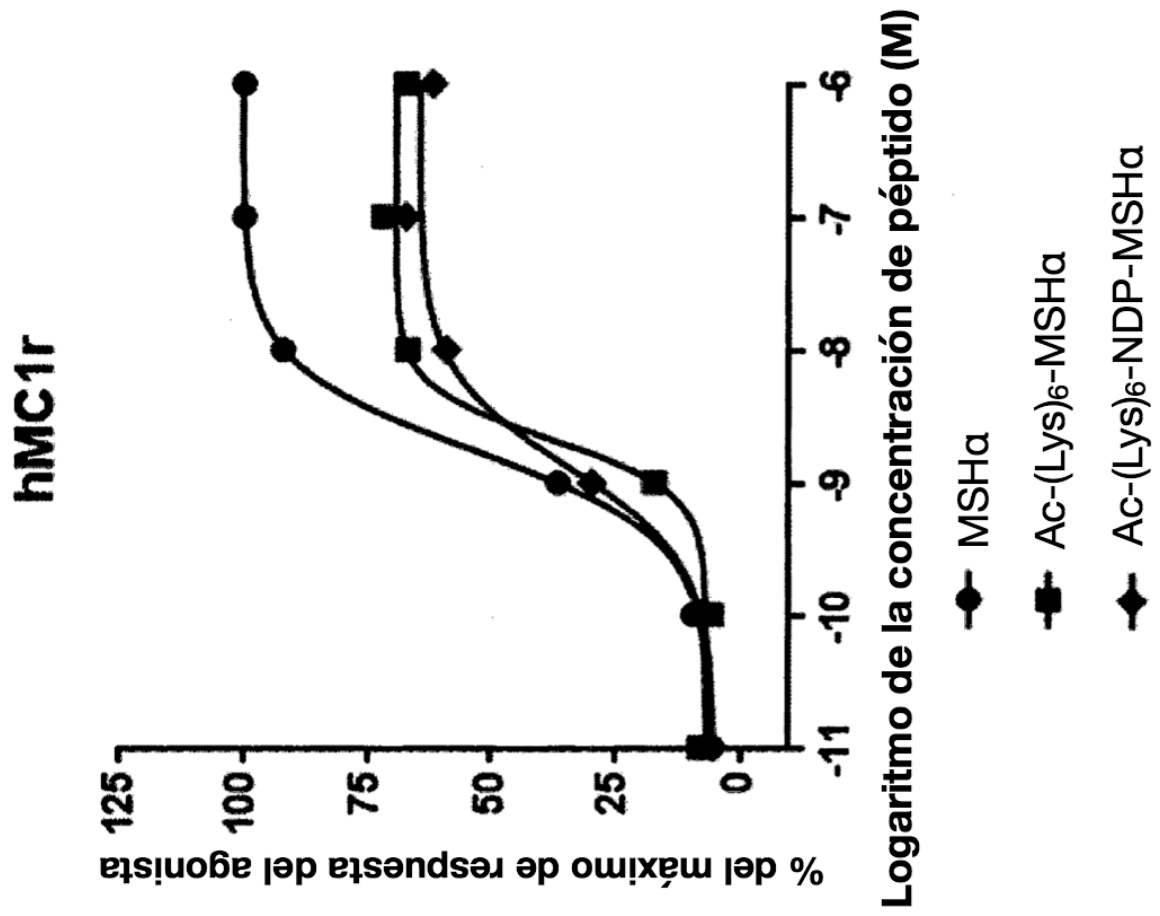


Figura 3

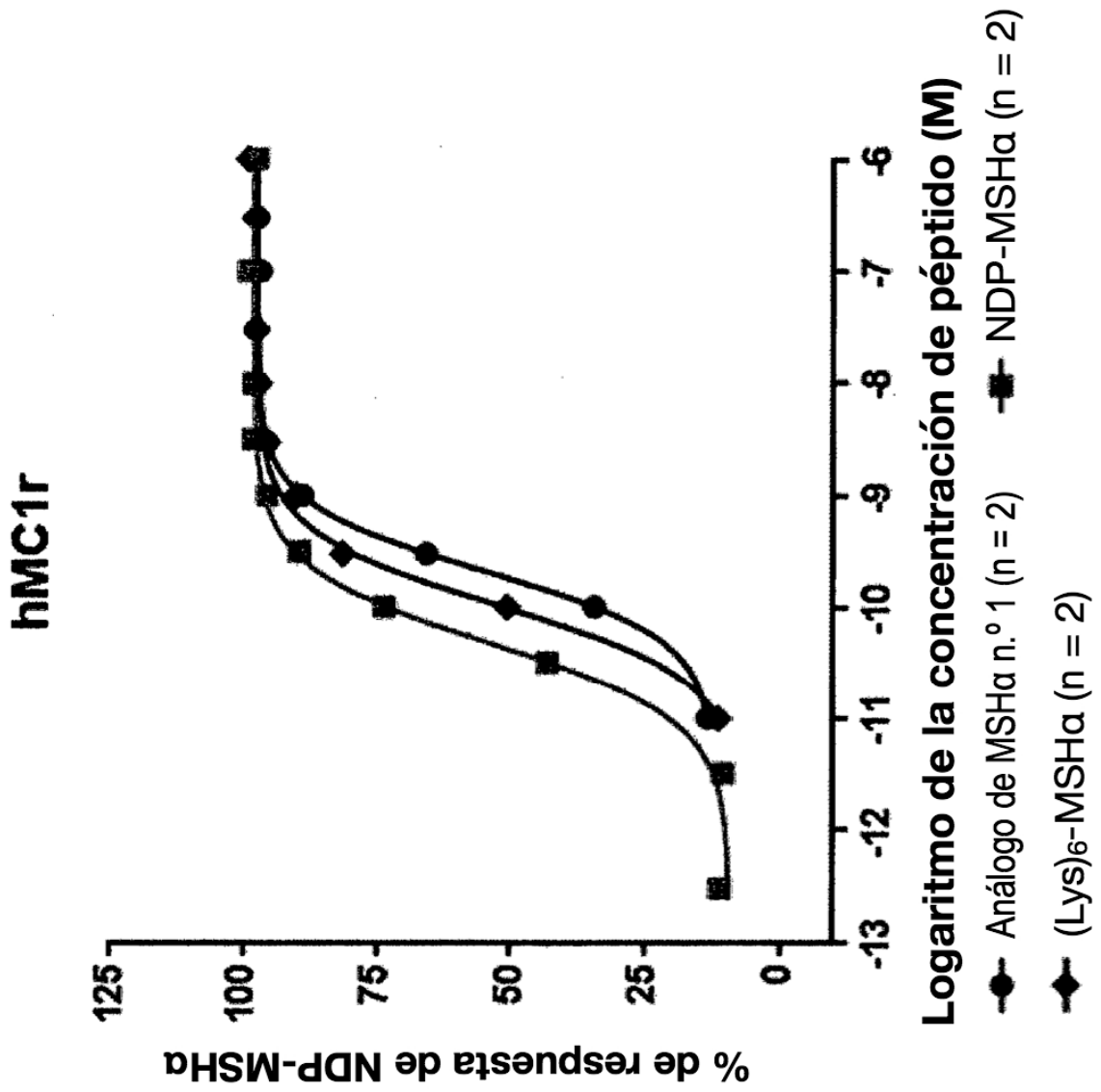


Figura 4

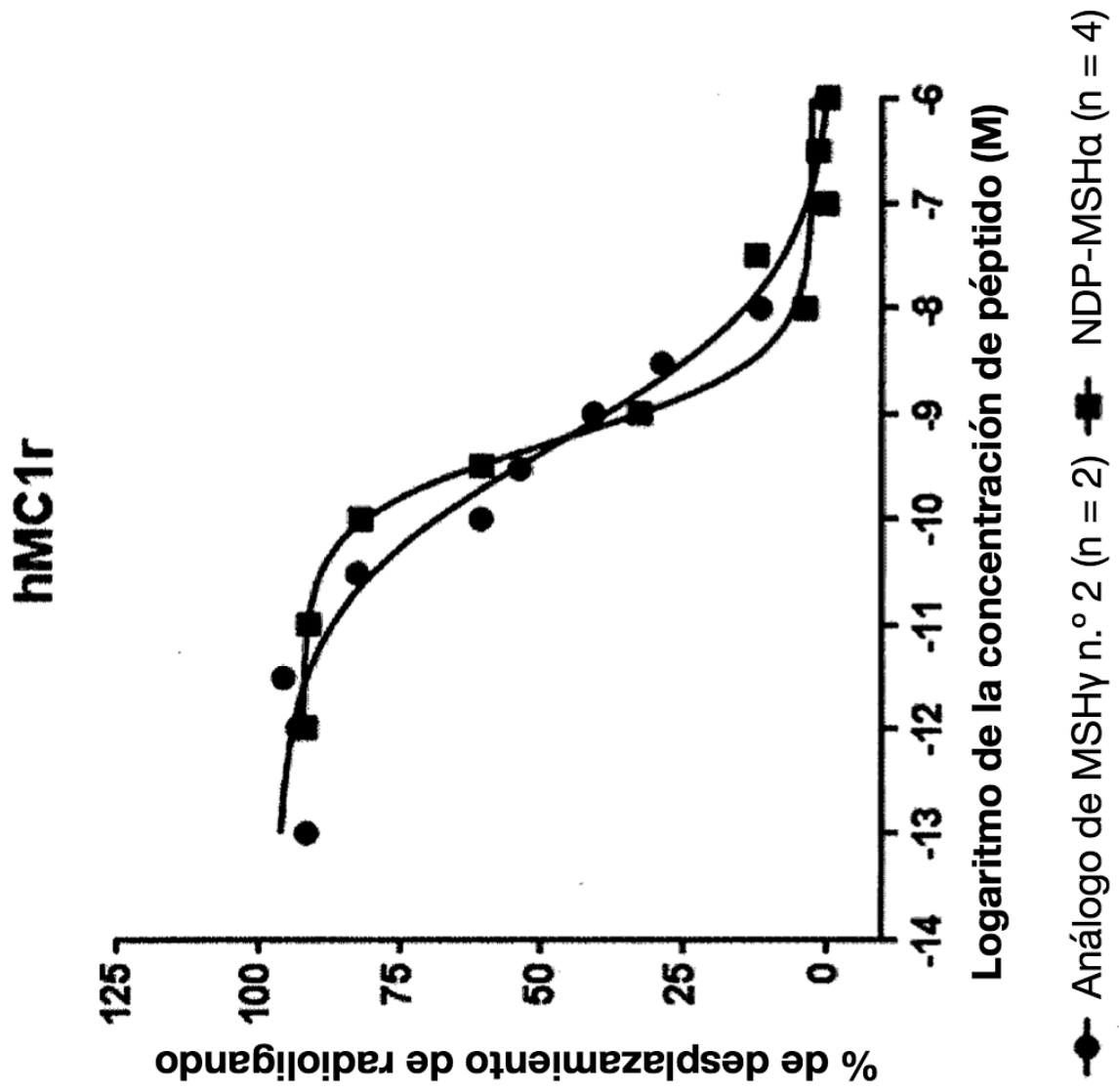


Figura 5

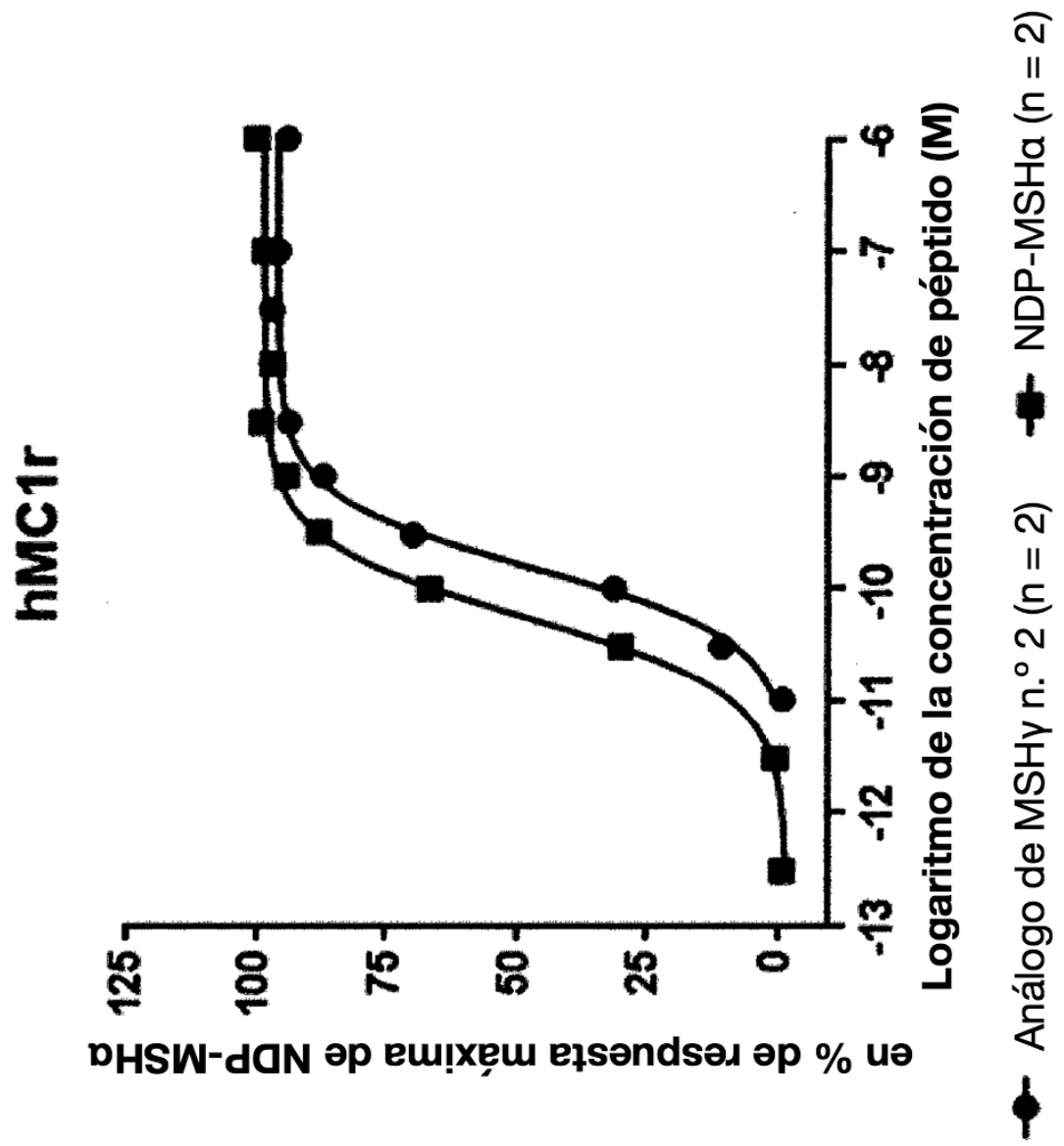


Figura 6

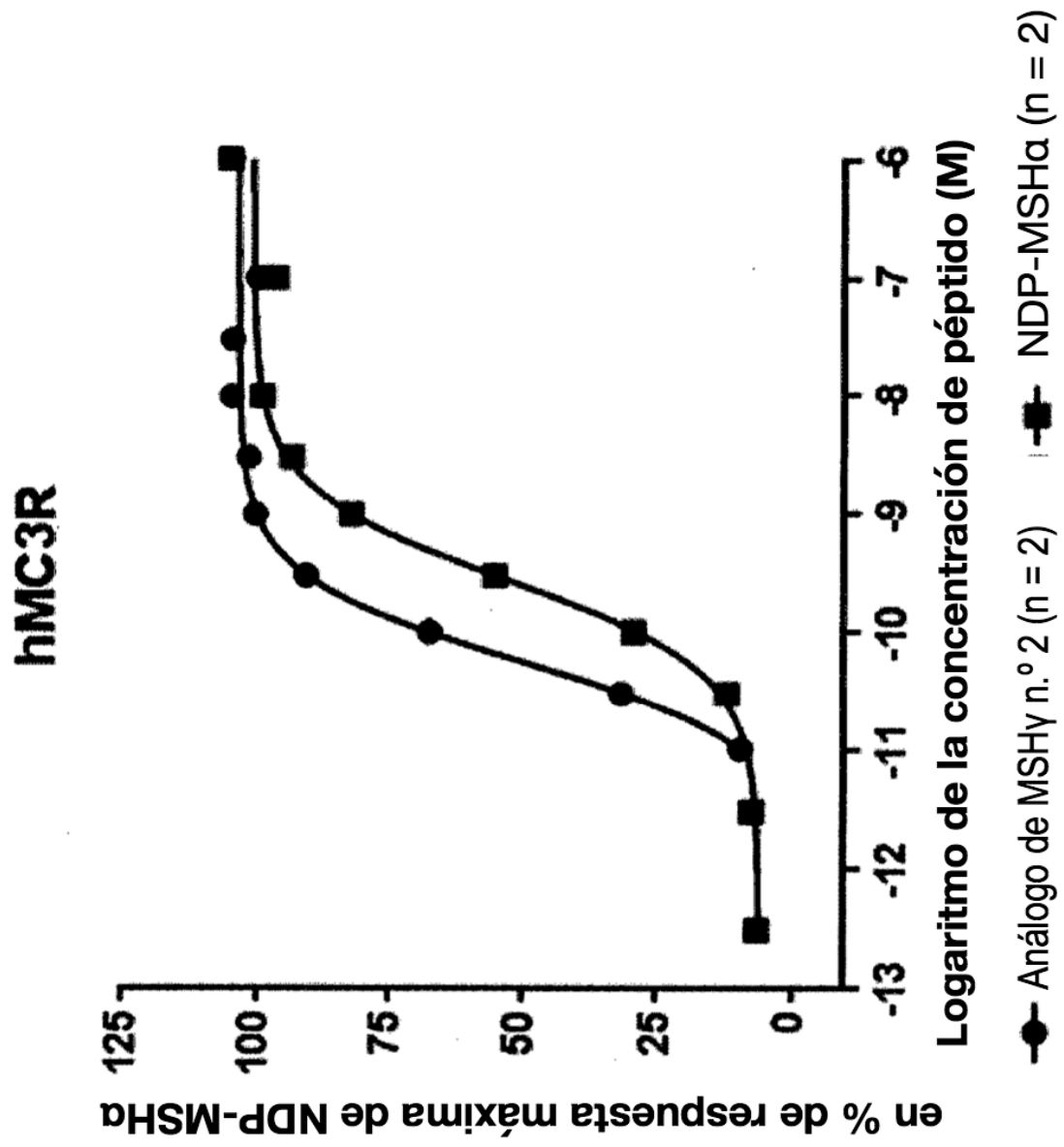


Figura 7

