

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 986**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/08** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**C07K 7/06** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2012 PCT/US2012/041759**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12170955**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2012 E 12728907 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2717896**

54 Título: **Agentes terapéuticos para regular el fósforo en suero**

30 Prioridad:

**08.06.2011 US 201161494874 P**

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

**05.04.2017**

73 Titular/es:

**KAI PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
270 Littlefield Avenue  
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**KARIM, FELIX y  
BELL, GREGORY**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 607 986 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

Agentes terapéuticos para regular el fósforo en suero.

### 5 CAMPO TÉCNICO

La presente descripción se refiere a un método para tratar pacientes de hemodiálisis con hiperfosfatemia que comprende administrar un agonista del receptor detector de calcio (CaSR).

### 10 REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS

Se envía electrónicamente un listado de secuencias a través de EFS en forma de un fichero de texto, creado el 8 de junio de 2012, con el nombre "632008021 US00.txt" (87.702 bytes).

### 15 ANTECEDENTES

El fosfato (fósforo) es decisivo para una diversidad de procesos biológicos y celulares. El fosfato, junto con el calcio, es un componente principal del sistema óseo, que proporciona resistencia mineral a los huesos. El fosfato también es un componente integral de los ácidos nucleicos, así como los enlaces fosfato de la molécula energética celular ATP. El fosfato funciona como un tampón en los huesos, suero y orina. Por consiguiente, los niveles fisiológicos de fosfato en la sangre se regulan cuidadosamente mediante una diversidad de sistemas orgánicos en el cuerpo.

El volumen de fosfato corporal total (85 %) está en el hueso como parte de la matriz extracelular mineralizada. Aproximadamente 300 mg de fosfato entran y salen del tejido óseo diariamente. Las pérdidas excesivas o un fallo al añadir fosfato al hueso conducen a osteomalacia. Los riñones, junto con la hormona paratiroidea (PTH), que se secreta por la glándula paratiroidea, desempeñan una función importante en la homeostasis de fosfato controlando la excreción del fosfato, mientras que el tracto digestivo y la vitamina D hormonal desempeñan aún otra función importante en la homeostasis de fosfato controlando su absorción a partir de la dieta.

Los riñones proporcionan la ruta primaria de excreción para el exceso de fósforo absorbido procedente del alimento ingerido o liberado del hueso. Por consiguiente, en pacientes con enfermedad renal crónica (CKD), a medida que la función renal empeora, la elevación en los niveles en sangre del fósforo en suero directamente estimula la secreción de PTH mediante las glándulas paratiroideas, que pueden entonces exacerbar adicionalmente la homeostasis liberando más fósforo del hueso. Debido a que los riñones con fallo ya no pueden manipular adecuadamente la carga de fósforo en exceso, los pacientes con CKD deben controlar su dieta para reducir la ingesta de fosfato. Aumentos en el nivel de fósforo en suero se inician tempranamente en el avance de la enfermedad CKD en el Estadio 3 y el Estadio 4, y pueden empeorar progresivamente a medida que disminuye la función renal. Los pacientes con CKD en Estadio 5 (también denominada como enfermedad renal en fase terminal o ESRD), por lo general se someten a diálisis regular para eliminar el exceso de toxinas y metabolitos, incluyendo el fósforo, y aún también requieren tratamiento con agentes de unión a fosfato en un intento por unir los fosfatos de la dieta y evitar así la absorción sistémica como una forma de disminuir el fósforo en suero a niveles aceptables. En Estados Unidos, aproximadamente el 90 % de pacientes con diálisis se tratan con un producto para control de fosfato.

El fósforo en suero elevado se ha vinculado al desarrollo y avance del hiperparatiroidismo, una enfermedad ósea, tal como osteodistrofia y mineralización del tejido blando, y se asocia a un aumento del riesgo de muerte en pacientes de hemodiálisis (Block y col., 1998, Am J. Kidney Dis, 31: 607-617; Block y col., 2000, Am J. Kidney Dis, 35: 1226-1237; Palmer y col., 2011, JAMA, 305: 1119-1127). La hiperfosfatemia grave (nivel de fosfato en suero > 6,5 mg/dl (>2,10 mmol/l)) se ha asociado directamente a un aumento de la mortalidad general y cardiovascular en pacientes de hemodiálisis (HD) (Palmer y col., 2011, JAMA, 305: 1119-1127), e incluso una hiperfosfatemia moderada (3,0 a 5,0 mg/dl) está asociada a un aumento del riesgo cardiovascular en estos pacientes. Actualmente, las directrices clínicas recomiendan mantener los niveles de fosfato dentro del intervalo normal (3,0 a 5,0 mg/dl (0,97 a 1,61 mmol/l)). Sin embargo, incluso la hiperfosfatemia moderada a grave (fosfato, 5,01 a 6,5 mg/dl (1,62 a 2,10 mmol/l)) ha de abordarse debido a que es un factor de riesgo de mortalidad independiente en pacientes de HD, y la terapia con aglutinantes de fósforo en solitario no siempre reduce suficientemente los niveles de fósforo en suero.

La hiperfosfatemia también conduce a hiperparatiroidismo secundario (SHPT) y a niveles elevados en sangre de PTH: (a) disminuyendo los niveles de calcio ionizado; (b) interfiriendo con la producción de 1,25(OH)2D3, y (c) afectando directamente a la secreción de PTH. Estos procesos conducen a una tasa elevada de enfermedad ósea y otras consecuencias adversas del exceso de la PTH.

Las directrices clínicas actuales recomiendan mantener los niveles de fosfato dentro de un intervalo normal (3,0 a 5,0 mg/dl (0,97-1,61 mmol/l)). En general se acepta que el control del fósforo en suero conducirá a mejores resultados clínicos y supervivencia en pacientes de hemodiálisis. Los enfoques para disminuir el fósforo en suero incluyen diálisis, restricción de fósforo en la dieta y aglutinantes orales de fosfato.

El fosfato en suero disminuye rápidamente en las primeras 1-2 horas de diálisis y después se alcanza un nivel plano durante el cual el fósforo en suero permanece relativamente constante. Después de la diálisis, la concentración de fósforo en suero aumenta rápidamente en las primeras pocas horas, alcanzando típicamente una concentración que se aproxima al valor de pre-diálisis 6-8 horas después (Haas y col., 1991, *Nephrol Dial Transplant*, 2: 108-113; Sugisaki y col., 1983 *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 29: 38-43). Este fenómeno se ha denominado como "rebote de fosfato". En algunos casos, el rebote de fosfato produce mayores niveles de fosfato que los que estuvieron presentes inicialmente.

El control del fósforo con frecuencia sigue siendo poco satisfactorio en pacientes dializados. Por consiguiente, existe una necesidad continua de métodos para tratar la hiperfosfatemia en pacientes de hemodiálisis. En particular, se desean métodos para reducir el rebote de fosfato.

#### BREVE RESUMEN

La invención se define en las reivindicaciones.

En un aspecto, se desvela un método para el tratamiento de hiperfosfatemia en pacientes de hemodiálisis.

En otro aspecto, se desvela un método para reducir el rebote de fosfato en pacientes de hemodiálisis.

Un método de tratamiento comprende administrar a un paciente que está recibiendo diálisis un compuesto que comprende la fórmula  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$  donde  $X_1$  es una subunidad que comprende un grupo que contiene;  $X_5$  es una subunidad catiónica;  $X_6$  es una subunidad no catiónica;  $X_7$  es una subunidad catiónica; y al menos dos de  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  son independientemente una subunidad catiónica. El compuesto se administra en 3 horas después de la hemodiálisis o en 15 minutos, antes de la finalización de una sesión de hemodiálisis, y donde la administración es eficaz para mantener un nivel de fósforo en suero post-hemodiálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-hemodiálisis durante un periodo de 6 horas después de la finalización de la diálisis.

El compuesto se administra dentro de un periodo que se inicia 15 minutos antes de la finalización de la hemodiálisis y termina 3 horas después de la finalización de la hemodiálisis, y donde la administración es eficaz para mantener un nivel de fósforo en suero post-hemodiálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-hemodiálisis durante un periodo de al menos 6 horas después de la finalización de la diálisis.

El agonista es  $Ac-c(C)arrar-NH_2$  (SEQ ID NO:3).

Preferiblemente, el agonista es una sal farmacéuticamente aceptable de SEQ ID NO:3.

Preferiblemente, el agonista es una sal clorhidrato de SEQ ID NO:3.

En una opción, el agonista se administra en aproximadamente 1 hora después de la diálisis o en aproximadamente 30 minutos después de la diálisis. En una opción preferida, el agonista se administra durante el procedimiento de retrolavado al final de la diálisis.

Al paciente se le ha diagnosticado enfermedad renal crónica y recibe un tratamiento como se describe en el presente documento.

En otras opciones, el paciente está siendo tratado con un fármaco que se une a fosfato antes de y/o en el momento de tratarse como se describe en el presente documento.

Aún en otras opciones, tiene una enfermedad renal crónica asociada a diabetes. Aún en otras opciones, el paciente tiene una enfermedad renal crónica asociada a hipertensión que está siendo tratado mediante diálisis y recibe un tratamiento como se describe en el presente documento. En otras realizaciones, el paciente está siendo tratado a través de diálisis para hiperparatiroidismo secundario o hiperparatiroidismo primario y recibe un tratamiento como se

describe en el presente documento.

Aún en otro aspecto, se desvela un método, comprendiendo el método administrar a un paciente que se somete a hemodiálisis un agonista del receptor detector de calcio, donde el agonista se administra en aproximadamente 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas después de la finalización de la hemodiálisis o en aproximadamente 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos antes de la finalización de la hemodiálisis, y donde la administración es eficaz para mantener un nivel de fósforo en suero post-hemodiálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-hemodiálisis durante un periodo de al menos aproximadamente 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 10 6 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas o hasta el momento hasta que comience la siguiente hemodiálisis. En una realización preferida, el agonista se administra durante el procedimiento de retrolavado al final de la diálisis.

En una opción de este aspecto, el agonista del receptor detector de calcio no es un compuesto de la forma  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$ , donde  $X_1$  es una subunidad que comprende un grupo que contiene;  $X_5$  es una subunidad catiónica;  $X_6$  es una subunidad no catiónica;  $X_7$  es una subunidad catiónica; y al menos dos de  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  son independientemente una subunidad catiónica. 15

En una opción, el agonista del receptor detector de calcio es un calcimimético. En otras opciones, el calcimimético es clorhidrato de cinacalcet ( $C_{22}H_{22}F_3N \cdot HCl$ ). 20

Aún en otro aspecto, se desvela un método para tratar hiperfosfatemia en un paciente que recibe al menos una hemodiálisis en base periódica. El método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista del receptor detector de calcio (CaSR), donde el agonista se administra en aproximadamente 18 horas después de la finalización de la hemodiálisis o menos de aproximadamente 3 horas antes de la finalización de la hemodiálisis, y 25 donde la administración es eficaz para mantener un nivel de fósforo en suero post-hemodiálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-hemodiálisis durante un periodo de al menos aproximadamente 6 horas.

En una opción el agonista se administra menos de 30 minutos antes de la finalización de la diálisis.

30 En una opción, el agonista es clorhidrato de cinacalcet. En otra opción, el agonista es un compuesto de la forma  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$ , donde  $X_1$  es una subunidad que comprende un grupo que contiene;  $X_5$  es una subunidad catiónica;  $X_6$  es una subunidad no catiónica;  $X_7$  es una subunidad catiónica; y al menos dos de  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  son independientemente una subunidad catiónica.

35 En una opción, el agonista es  $Ac-c(C)arrar-NH_2$  (SEQ ID NO:3) o una sal del mismo.

En otros aspectos, se desvela un método para regular la concentración de fósforo en suero en un paciente que recibe al menos una hemodiálisis en base periódica. El método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un agonista del receptor detector de calcio (CaSR), donde el agonista se administra en aproximadamente 40 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas después de la finalización de la hemodiálisis o menos de aproximadamente 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos antes de la finalización de la hemodiálisis. En una opción la administración es eficaz para mantener un nivel de fósforo en suero post-hemodiálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-hemodiálisis durante un periodo de al menos aproximadamente 1 hora, 2 horas, 3 horas, 45 4 horas, 5 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, o el momento hasta que comience la siguiente sesión de hemodiálisis. En una realización preferida, el agonista se administra durante el procedimiento de retrolavado al final de la diálisis.

Después de la administración oral de clorhidrato de cinacalcet, se consigue una  $C_{máx}$  en aproximadamente 2 a 50 6 horas. Por consiguiente, en otra realización, el método comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de clorhidrato de cinacalcet, donde el clorhidrato de cinacalcet se administra en aproximadamente 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas después de la finalización de la hemodiálisis o menos de aproximadamente 9 horas, 8 horas, 7 horas, 6 horas, 5 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos antes de la 55 finalización de la hemodiálisis. En una realización, la administración es eficaz para mantener un nivel de fósforo en suero post-hemodiálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-hemodiálisis durante un periodo de al menos aproximadamente 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, o el momento hasta que comience la siguiente sesión de hemodiálisis.

En otro aspecto, se desvela un régimen de dosificación para la administración de un compuesto para tratar hiperparatiroidismo en un paciente que se somete a hemodiálisis. El régimen de dosificación comprende administrar al paciente un agonista del receptor detector de calcio, donde el agonista se administra en aproximadamente 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas después de la finalización de la hemodiálisis o menos de aproximadamente 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos antes de la finalización de la hemodiálisis. En una opción preferida el agonista se administra durante el procedimiento de retrolavado al final de la diálisis. El régimen es eficaz para mantener un nivel de fósforo en suero post-hemodiálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-hemodiálisis durante un periodo de al menos aproximadamente 6 horas.

10

En otro aspecto, se desvela un método para tratar hiperfosfatemia en un sujeto que recibe diálisis, donde el sujeto se trata con un compuesto agonista de CaSR como se describe en el presente documento. El tratamiento es eficaz para proporcionar un nivel de fósforo en suero post-diálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-diálisis durante la duración de un periodo entre sesiones de diálisis, es decir, el periodo interdialítico. En una opción, el nivel de fósforo en suero post-diálisis es al menos aproximadamente un 10 %, 15 %, 20 % o 25 % menor que un nivel de fósforo en suero pre-diálisis durante la duración del periodo interdialítico. El compuesto agonista de CaSR se administra de acuerdo con cualquiera de las opciones de tratamiento que se describen en el presente documento, por ejemplo, antes de la finalización de una sesión de diálisis o en aproximadamente 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, o 4 horas después de una sesión de diálisis.

20

En las opciones de cualquiera de los aspectos observados en el presente documento, el agonista del CaSR puede ser un compuesto que comprenda la secuencia carrar (SEQ ID NO: 2). En otras opciones, el agonista del CaSR es un conjugado que consta del péptido carrar (SEQ ID NO: 2), donde el péptido está conjugado en su residuo N-terminal con un residuo Cys. En una opción preferida, el conjugado es Ac-c(C)arrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 3).

25

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una gráfica que muestra el cambio porcentual en los niveles intactos de la PTH en suero después de la administración de la SEQ ID NO: 3 o un placebo mediante inyección intravenosa poco después de la diálisis. Placebo, círculos de color negro; 5 mg de la SEQ ID NO: 3, círculos de color blanco; 10 mg de la SEQ ID NO: 3, triángulos de color blanco invertidos; 20 mg de la SEQ ID NO: 3, triángulos de color negro invertidos; 40 mg de la SEQ ID NO: 3, cuadrados de color negro; 60 mg de la SEQ ID NO: 3, cuadrados de color blanco.

30

La figura 2 es una gráfica que muestra el cambio porcentual en los niveles de fósforo en suero durante el intervalo interdialítico (es decir, poco después de la hemodiálisis y ~72 horas posteriores hasta la siguiente vez que el sujeto se somete a la hemodiálisis) después de la administración de la SEQ ID NO: 3 o un placebo mediante inyección después de la diálisis. Placebo, círculos de color negro; 5 mg de la SEQ ID NO: 3, círculos de color blanco; 10 mg de la SEQ ID NO: 3, triángulos de color blanco invertidos; 20 mg de la SEQ ID NO: 3, triángulos de color negro invertidos; 40 mg de la SEQ ID NO: 3, cuadrados de color negro; 60 mg de la SEQ ID NO: 3, cuadrados de color blanco.

35

40

La figura 3 es una gráfica que muestra la diferencia media de fósforo en suero (mg/dl) (activo frente a placebo dentro de la cohorte) para los grupos de dosis de 5 mg, 10 mg y 20 mg que reciben la SEQ ID NO: 3 (medida en la descarga desde la Unidad Fase 1).

La materia objeto actual se puede comprender más fácilmente haciendo referencia a la siguiente descripción detallada de las realizaciones preferidas y los ejemplos incluidos en el presente documento.

45

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

##### 50 I. Definiciones

Dentro de esta solicitud, a menos que se indique otra cosa, las definiciones de los términos e ilustración de las técnicas de esta solicitud se pueden encontrar en cualquiera de las referencias ya conocidas tales como: Sambrook, J., y col., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989); Goeddel, D., ed., Gene Expression Technology, Methods in Enzymology, 185, Academic Press, San Diego, CA (1991); "Guide to Protein Purification" en Deutscher, M.P., ed., Methods in Enzymology, Academic Press, San Diego, CA (1989); Innis, y col., PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications. Academic Press, San Diego, CA (1990); Freshney, R.I., Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 2ª Ed., Alan Liss, inc. Nueva York, NY (1987); Murray, E.J., ed., Gene Transfer and Expression Protocols, págs. 109-128, The Humana Press Inc., Clifton, NJ y Lewin, B., Genes

55

VI, Oxford University Press, Nueva York (1997).

Como se usa en el presente documento, la forma singular "uno", "una", y "el", incluyen referencias en plural a menos que se indique otra cosa. Por ejemplo, "un" péptido modulador incluye uno o más péptidos moduladores

5

Como se usa en el presente documento, "aminoácido" se refiere a aminoácidos naturales y no naturales. Los veinte aminoácidos de origen natural (L-isómeros) se designan mediante el código de tres letras con el prefijo "L-" (excepto para glicina que es aquiral) o mediante el código de una letra en mayúsculas: alanina ("L-Ala" o "A"), arginina ("L-Arg" o "R"), asparagina ("L-Asn" o "N"), ácido aspártico ("L-Asp" o "D"), cisteína ("L-Cys" o "C"), glutamina ("L-Gln" o "Q"), ácido glutámico ("L-Glu" o "E"), glicina ("Gly" o "G"), histidina ("L-His" o "H"), isoleucina ("L-Ile" o "I"), leucina ("L-Leu" o "L"), lisina ("L-Lys" o "K"), metionina ("L-Met" o "M"), fenilalanina ("L-Phe" o "F"), prolina ("L-Pro" o "P"), serina ("L-Ser" o "S"), treonina ("L-Thr" o "T"), triptófano ("L-Trp" o "W"), tirosina ("L-Tyr" o "Y") y valina ("L-Val" o "V"). L-norleucina y L-norvalina se pueden representar como (NLeu) y (NVal), respectivamente. Los diecinueve aminoácidos de origen natural que son quirales tienen un D-isómero correspondiente que se designa por el código de tres letras con el prefijo "D-" o mediante el código de una letra en minúsculas: alanina ("D-Ala" o "a"), arginina ("D-Arg" o "r"), asparagina ("D-Asn" o "a"), ácido aspártico ("D-Asp" o "d"), cisteína ("D-Cys" o "c"), glutamina ("D-Gln" o "q"), ácido glutámico ("D-Glu" o "e"), histidina ("D-His" o "h"), isoleucina ("D-Ile" o "i"), leucina ("D-Leu" o "l"), lisina ("D-Lys" o "k"), metionina ("D-Met" o "m"), fenilalanina ("D-Phe" o "f"), prolina ("D-Pro" o "p"), serina ("D-Ser" o "s"), treonina ("D-Thr" o "t"), triptófano ("D-Trp" o "w"), tirosina ("D-Tyr" o "y") y valina ("D-Val" o "v"), D-norleucina y D-norvalina se pueden representar como (dNLeu) y (dNVal), respectivamente. Aunque con frecuencia se utiliza un "residuo de aminoácido" con referencia a una subunidad monomérica de un péptido, polipéptido o proteína y el "aminoácido" con frecuencia se utiliza con referencia a una molécula libre, el uso de estos términos en la técnica se superpone y varía. Las expresiones "aminoácido" y "residuo de aminoácidos" se utilizan indistintamente y pueden hacer referencia a una molécula libre de una subunidad monomérica de un péptido, polipéptido o proteína, dependiendo del contexto.

Un "aminoácido catiónico" significa un residuo aminoacídico que tenga una carga neta positiva a pH fisiológico (7,4), como sea el caso, por ejemplo, en los residuos de aminoácidos, donde la cadena lateral, o "grupo R", contiene un grupo funcional amino u otro grupo funcional que pueda aceptar un protón para cargarse positivamente a pH fisiológico, tal como una porción de guanidina o imidazol. Los residuos de aminoácidos catiónicos incluyen: arginina, lisina, histidina, ácido 2,3-diaminopropiónico (Dap), ácido 2,4-diaminobutírico (Dab), ornitina, y homoarginina.

Una "subunidad catiónica" significa una subunidad que tiene una carga neta positiva a pH fisiológico (7,4).

Como se usa en el presente documento, las "sustituciones conservadoras de aminoácidos" son sustituciones que no dan como resultado un cambio significativo en la actividad o estructura terciaria de un polipéptido o proteína seleccionado. Estas sustituciones típicamente implican reemplazar un residuo aminoacídico seleccionado con un residuo aminoacídico diferente que tenga similares propiedades físico-químicas. Se conocen por los expertos en la técnica agrupamientos de aminoácidos y residuos aminoacídicos mediante propiedades físico-químicas. Por ejemplo, entre los aminoácidos de origen natural, se han definido en la técnica familias de residuos aminoacídicos que tienen cadenas laterales similares, e incluyen cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

Como se usa en el presente documento, "reticulación química" se refiere a la unión covalente de dos o más moléculas.

50

Un péptido o fragmento de péptido se "deriva de" un péptido o polipéptido precursor si tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica u homologa al menos a una secuencia contigua de cinco residuos de aminoácidos, más preferiblemente ocho residuos de aminoácidos, del péptido o polipéptido precursor.

55 Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos, tales como clorhidrato, bromhidrato, sulfurato, nitrato, fosforato, acetato, propionato, glicolato, piruvato, oxalato, malato, malonato, succinato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, benzoato, cinamato, mandelato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato, salicilato y similares, y sales de adición de bases, tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, cinc,

amonio, etilendiamina, arginina, piperazina y similares.

Como se usa en el presente documento, el término "hiperparatiroidismo" se refiere a hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario, a menos que se indique otra cosa.

5

Como se usa en el presente documento, un polipéptido "aislado" o "purificado" o una porción biológicamente activa del mismo está libre de parte del material celular cuando se produce mediante técnicas de ADN recombinante, o cuando se sintetizan los precursores químicos u otros productos químicos. La expresión "sustancialmente libre de material celular" incluye preparaciones de polipéptidos en las que el polipéptido se separa de parte de los componentes celulares de las células en las que se produce de forma natural o recombinante. Cuando el polipéptido o porción biológicamente activa del mismo se produce de forma recombinante, preferiblemente también está sustancialmente libre del medio de cultivo, es decir, el medio de cultivo representa menos de aproximadamente el 20 %, más preferiblemente menos de aproximadamente el 10 %, y mucho más preferiblemente menos de aproximadamente el 5 % del volumen de la preparación de polipéptidos. La expresión "sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos" incluye preparaciones de polipéptidos en las cuales el polipéptido se separa de los precursores químicos u otros productos químicos que están implicados en la síntesis del polipéptido. En una realización, la expresión "sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos" incluye las preparaciones de un polipéptido que tengan menos de aproximadamente el 30 % (en peso seco) de los precursores químicos u otros productos químicos, preferiblemente menos de aproximadamente el 20 % de precursores químicos u otros productos químicos, más preferiblemente menos de aproximadamente el 15 % de precursores químicos u otros productos químicos, aún más preferiblemente menos de aproximadamente el 10 % de precursores químicos u otros productos químicos, y mucho más preferiblemente menos de aproximadamente el 5 % de precursores químicos u otros productos químicos. En realizaciones preferidas, los polipéptidos aislados, o las porciones biológicamente activas de los mismos, carecen de polipéptidos contaminantes procedentes del mismo organismo del que se deriva el polipéptido dominio.

Un "aminoácido no catiónico" significa un residuo aminoacídico que no tiene carga o tiene una carga neta negativa a pH fisiológico (7,4), como es el caso, por ejemplo, en los residuos de aminoácidos, donde la cadena lateral, o "grupo R", es neutro (polar neutro y no polar neutro) y ácido. Los aminoácidos no catiónicos incluyen aquellos residuos con un grupo R que sea un resto de alquilo o aromático de hidrocarburo (por ejemplo, valina, alanina, leucina, isoleucina, fenilalanina); un grupo polar R, neutro (asparagina, cisteína, glutamina, serina, treonina, triptófano, tirosina); o un grupo no polar R, neutro (glicina, metionina, prolina, valina, isoleucina). Los aminoácidos no catiónicos con un grupo R ácido incluyen ácido aspártico y ácido glutámico.

Un "polímero" se refiere a una cadena lineal de dos o más subunidades idénticas o no idénticas unidas mediante enlaces covalentes.

Como se usa en el presente documento, "péptido" y "polipéptido" se refieren a cualquier polímero constituido de una cadena de residuos de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos, independientemente de su tamaño. Aunque, "proteína" con frecuencia se utiliza con referencia a polipéptidos relativamente largos, y "péptido" con frecuencia se utiliza con referencia a polipéptidos pequeños, el uso de estos términos en la técnica, se superpone y varía. Por lo tanto, por simplicidad, el término "péptido" se utilizará en el presente documento, aunque en algunos casos en la técnica pueda hacer referencia al mismo polímero como un "polipéptido". A menos que se indique otra cosa, la secuencia para un péptido se proporciona en el orden del término amino con respecto al término carboxilo.

45

Un "grupo que contiene tiol" o "resto que contiene tiol", como se usan en el presente documento, significa un grupo funcional que comprende un enlace de azufre-hidrógeno (-SH), y que es capaz de reaccionar con otro tiol en condiciones fisiológicas para formar un enlace disulfuro. Un tiol que es capaz de formar un enlace disulfuro con otro tiol se denomina en el presente documento como un "tiol reactivo". En una realización preferida, el grupo que contiene tiol tiene menos de 6 átomos lejos de la estructura del compuesto. En una realización más preferida, el grupo que contiene tiol tiene la estructura (-SH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C(O)-O)-.

Como se usa en el presente documento, "sujeto" se refiere a un sujeto humano o un sujeto animal. Asimismo, "paciente" se refiere a un paciente humano o un paciente animal.

55

Una "subunidad" significa una unidad monomérica que se une a más de una unidad monomérica diferente para formar un compuesto polimérico, donde una subunidad es el patrón de repetición más corto de elementos en el compuesto polimérico. Las subunidades ilustrativas son aminoácidos, que cuando se enlazan forman un compuesto polimérico tal como los denominados en la técnica como un péptido, un polipéptido o una proteína.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad requerida para producir un efecto terapéutico deseado.

5 II. Métodos de tratamiento

En un aspecto, se proporciona un método para el tratamiento de hiperfosfatemia en un sujeto que necesita el mismo. En otros aspectos, se proporcionan métodos para modular, regular y/o reducir los niveles de fósforo en suero en un paciente de diálisis. En otros aspectos, se proporcionan métodos para mejorar el tratamiento de pacientes que reciben al menos diálisis periódica. En otro aspecto, se proporciona un método para reducir y/o atenuar el rebote de fosfato en el sujeto que se somete a diálisis. Ahora se describirán estos aspectos.

Como se describe en el Ejemplo 1, se realizó un estudio en apoyo a los métodos de tratamiento descritos en el presente documento, donde sujetos con una enfermedad renal en fase terminal (ESRD) que recibían hemodiálisis se trataron con un agente calcimimético. A los pacientes en el estudio se les diagnosticó hiperparatiroidismo secundario (SHPT), y requirieron sesiones regulares de hemodiálisis. El agente ejemplar seleccionado para el estudio fue un compuesto agonista del receptor detector de calcio de la fórmula que se describe a continuación, y que tenía la secuencia identificada como SEQ ID NO: 3. El compuesto se administró mediante inyección intravenosa inmediatamente después de la hemodiálisis, a dosis de 5, 10, 20, 40 o 60 mg a los pacientes después de asignarse al azar a grupos de tratamiento. Durante tres días posteriores al tratamiento con el compuesto, se evaluaron las concentraciones sanguíneas de PTH y fósforo intacto. Los resultados se muestran en las figuras 1-2.

Como se observa en la figura 1, después de la inyección de la SEQ ID NO. 3 post-diálisis, hay una rápida disminución del 60-80 % en los niveles de la PTH intacta en la sangre seguida de un regreso dependiente de la dosis hacia los valores iniciales durante las siguientes 48 horas. Existe una pequeña disminución asociada (10-16 %) en el calcio sérico. Como se observa en la figura 2, los niveles de fósforo en suero, que se disminuyeron por la diálisis, aumentaron rápidamente durante las primeras 8 horas a un nivel plano y después aumentaron más lentamente durante el resto del intervalo interdialítico. En sujetos con placebo (círculos de color negro), la media de fósforo en suero aumentó rápidamente durante las primeras ~36 horas post-dosis, después de lo cual los niveles de fósforo tendieron a un nivel plano al 84 % por encima de los niveles iniciales en la descarga. Sorprendentemente, la velocidad de regreso al nivel plano de fósforo se modificó notablemente mediante la administración de la SEQ ID NO: 3. Las dosis del compuesto agonista mayores de aproximadamente 5 mg (círculos de color blanco) proporcionaron una marcada atenuación o disminuyeron en el aumento del fósforo en suero después de la diálisis. En la descarga, el aumento porcentual medio desde el valor inicial en el fósforo en suero en sujetos que recibieron 20-60 mg del agonista identificado por la SEQ ID NO: 3 variaron del 23 % al 60 % y fue al menos ~24 puntos porcentuales menor que el placebo.

Estos datos muestran que después de terminar una sesión de hemodiálisis, la concentración de fósforo en suero aumentó rápidamente en las primeras pocas horas. Es decir, el fósforo en suero rebota después de la hemodiálisis y regresa al valor de pre-diálisis en las primeras ~10 horas después de terminar la diálisis, y alcanza un nivel plano de ~80 % por encima de los niveles iniciales post-diálisis aproximadamente 18 horas después de terminar la diálisis. La Tabla 1 expone los valores de pre-tratamiento iniciales medios para la PTH y el fósforo en sujetos de ESRD poco después (en 2 horas) de la hemodiálisis, pero antes de la administración ("pre-dosis") con la SEQ ID NO: 3 o placebo mediante inyección intravenosa. Los niveles de fósforo en suero en los sujetos de ESRD que recibieron placebo aumentan (rebotes) más rápido durante las primeras 3-10 horas después de terminar la diálisis. Sin desear quedar ligado a la teoría, se piensa que el rebote del 80-100 % en el fósforo en suero después de la diálisis podría ser resultado de la movilización del fosfato desde el espacio intracelular y/o desde el hueso o posiblemente por la estimulación de la absorción de fosfato procedente del tracto digestivo en respuesta a, y quizás, inducido por la eliminación de fosfato mediante diálisis.

Tabla 1

Media (DE)	5 mg (N = 4)	10 mg (N = 4)	20 mg (N = 4)	40 mg (N = 8)	60 mg (N = 8)
iPTH	450 (96)	632	1610	911	821
(pg/ml)		(255)	(1577)	(935)	(213)
Fósforo	3,15	3,28	3,92	3,02	3,74
(mg/dl)	(0,26)	(1,37)	(0,66)	(0,84)	(0,65)



Se descubrió que si se administra un agonista del CaSR al paciente dentro de un cierto periodo de tiempo en relación con el tratamiento de diálisis, se puede reducir el rebote de fósforo. Como se muestra en la figura 2, la administración intravenosa de un agonista del CaSR (SEQ ID NO: 3) a dosis superiores a 5 mg atenúa drásticamente el rebote post-diálisis en los niveles de fósforo en suero. La administración de una dosis de 10, 20, 40 o 60 mg de un agonista del CaSR (por ejemplo, la SEQ ID NO: 3) justo antes de terminar o poco después de la diálisis mostró sólo un ligero aumento en el fósforo en las primeras 3-4 horas y atenúo o disminuyó drásticamente el aumento en los niveles de fósforo en suero en las 4-18 horas después de la diálisis de tal forma que en las 18-72 horas posteriores del periodo post-dialítico hubo poco a un aumento moderado en el fósforo en suero según se midió por un aumento porcentual desde los niveles iniciales post-diálisis. Sorprendentemente, estos datos muestran que el tratamiento de un paciente de ESRD con un agonista del CaSR o un calcimimético con las primeras 18 horas después de la diálisis atenúa o reduce drásticamente el rebote post-diálisis en la concentración de fósforo en suero. Estos datos revelan que la mayoría del rebote en el fósforo en suero se presenta dentro de las primeras 8-10 horas después de la diálisis e indican, inesperadamente, que existe una ventana durante la cual la administración de un agonista del CaSR a un paciente con ESRD dentro de las primeras 8-10 horas después de la diálisis puede proporcionar una atenuación o disminución significativa del rebote de fósforo en suero.

Por consiguiente, en un primer aspecto, un paciente que recibe diálisis se trata con un compuesto agonista de CaSR en aproximadamente 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas después de la finalización de la sesión de diálisis, o aproximadamente 3 horas, 2 horas, 1 hora, 45 minutos, 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos antes de la finalización de la sesión de diálisis. En una opción preferida, el compuesto agonista de CaSR se administra durante el procedimiento de retrolavado al final de la diálisis. Como entenderá un experto en la técnica, diálisis se refiere a hemodiálisis o diálisis peritoneal. Una sesión de hemodiálisis dura típicamente entre 3-5 horas, y la referencia a una "sesión de diálisis" o una "sesión de hemodiálisis" en el presente documento es con respecto a un procedimiento de diálisis de una duración  $T_D$ , donde  $T_D$  puede ser 1 hora o más, 2 horas o más, 2,5 horas o más, 3 horas o más, 3,5 horas o más, 4 horas o más, 4,5 horas o más, 5 horas o más, o, en realizaciones alternativas de 1-10 horas, o 2-8 horas, o 2-6 horas, o 3-5 horas.  $T_D$  puede separarse en una primera porción y una segunda porción, donde la primera porción corresponde a la primera mitad de la duración de tiempo total  $T_D$  y la segunda porción corresponde a la segunda mitad de la duración de tiempo total  $T_D$ . En una realización, el compuesto agonista se administra al paciente de diálisis en la segunda porción de la sesión de diálisis de duración  $T_D$ . En otra realización,  $T_D$  se separa en porciones iguales de tres o cuatro (tercios y cuartos), y el compuesto agonista se administra al paciente de diálisis en el último tercio de la sesión de diálisis de duración  $T_D$  o en el último cuarto de la sesión de diálisis de duración  $T_D$ . Por ejemplo, en una sesión de diálisis con una  $T_D$  de 3 horas, en una realización, el agonista se administra en la hora final de la sesión de diálisis cuando  $T_D$  se divide en tercios, o en los 45 minutos finales de la sesión de diálisis cuando  $T_D$  se divide en cuartos. En opciones preferidas, el agonista se administra 30 minutos, 20 minutos, 15 minutos, 10 minutos, 5 minutos o 1 minuto antes de la finalización de una sesión de diálisis de duración  $T_D$ .

En otras opciones, el agonista se administra al paciente de hemodiálisis inmediatamente después de la finalización de una sesión de diálisis de duración  $T_D$ , o al menos en 18 horas, en 15 horas, en 10 horas, en 8 horas, en 5 horas, en 3 horas, en 2 horas, en 1 hora, en 30 minutos, en 20 minutos, en 10 minutos o en 5 minutos después de la finalización de una sesión de diálisis que tiene una duración de tiempo  $T_D$ . En una opción, el agonista del CaSR se administra al sujeto menos de 2 horas, menos de 3 horas, menos de 4 horas, menos de 5 horas, menos de 6 horas, menos de 7 horas, menos de 8 horas, menos de 9 horas, menos de 10 horas, menos de 18 horas, o menos de 20 horas después de la finalización de la hemodiálisis. En otra opción, el compuesto se administra al sujeto 30-60 minutos, 1-2 horas, 2-3 horas, 3-5 horas, 5-8 horas, 8-10 horas, 10-15 horas, 15-18 horas después de la diálisis.

En una opción preferida, el agonista de CaSR se administra al final de la diálisis o en cuanto sea práctico después de la diálisis. En algunas opciones, el agonista del CaSR se administra durante la diálisis, o menos de 3 horas, menos de 2 horas, menos de 1 hora, o menos de 30 minutos, antes del final de la diálisis.

Como se muestra en la figura 3, la administración intravenosa de un agonista del CaSR (SEQ ID NO: 3) a dosis de 10 mg y 20 mg o superiores puede atenuar drásticamente el aumento o rebote post-diálisis en el nivel de fósforo en suero y esto se puede traducir en una reducción media en el fosfato en suero de 0,5 mg/dl a 1 mg/dl o más después de una única dosis. Se contempla que estos efectos se pueden mejorar adicionalmente con una dosificación crónica de un agonista del CaSR donde el tratamiento se administra con cada sesión de diálisis (lo cual se presenta típicamente tres veces a la semana con hemodiálisis) y el tratamiento se administra consistentemente durante o poco después de la diálisis para atenuar o disminuir el rebote post-diálisis en el fósforo en suero.

El fósforo en suero del paciente aumenta en menos del 10 %, en las primeras 6 horas después de la diálisis.

En una opción, el paciente se ha sometido o se está sometiendo a hemodiálisis y el fósforo en suero del paciente aumenta en menos del 10 %, menos del 20 %, menos del 30 %, menos del 40 %, menos del 50 %, o menos del 60 % en las primeras 3 horas o 6 horas después de la administración del agonista CaSR. En otra opción, el paciente se ha sometido o se está sometiendo a hemodiálisis y el fósforo en suero del paciente aumenta en menos del 10 %, menos del 20 %, menos del 30 %, menos del 40 %, menos del 50 %, o menos del 60 % en las primeras 4 horas o 6 horas después de la administración del agonista del CaSR. En otra opción, el paciente se ha sometido o se está sometiendo a hemodiálisis y el fósforo en suero del paciente aumenta en menos del 10 %, menos del 20 %, menos del 30 %, menos del 40 %, menos del 50 %, o menos del 60 % en las primeras 5 horas después de la administración del agonista del CaSR. En otra opción, el paciente se ha sometido o se está sometiendo a hemodiálisis y el fósforo en suero del paciente aumenta en menos del 10 %, menos del 20 %, menos del 30 %, menos del 40 %, menos del 50 %, o menos del 60 % en las primeras 6 horas después de la administración del agonista del CaSR. En otra opción, el paciente se ha sometido o se está sometiendo a hemodiálisis y el fósforo en suero del paciente aumenta en menos del 10 %, menos del 20 %, menos del 30 %, menos del 40 %, menos del 50 %, o menos del 60 % en las primeras 7 horas después de la administración del agonista del CaSR.

En una opción, la dosis del agonista del CaSR administrada al paciente es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 30 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 60 mg, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 80 mg. En otra opción, la dosis del agonista del CaSR administrada al paciente es de aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 20 mg, de aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 70 mg, o de aproximadamente 80 mg.

En una opción, la dosis del agonista del CaSR administrada al paciente está entre 10-20 mg, 10-30 mg, 20-30 mg, 20-40 mg, 30-50 mg, o 40-60 mg. En otra opción, la dosis del agonista del CaSR administrada al paciente de hemodiálisis es menos de 10 mg, menos de 20 mg, menos de 30 mg, menos de 40 mg, menos de 50 mg, menos de 60 mg, menos de 70 mg, o menos de 80 mg.

En una opción, el paciente está siendo tratado con un agente de unión a fosfato. Sin embargo, en otra opción, el paciente no está siendo tratado con un agente de unión a fosfato.

En una opción, el tratamiento de hemodiálisis convencional es insuficiente para controlar los niveles de fósforo en suero del paciente.

En una opción, el tratamiento de hemodiálisis convencional combinado con la administración de aglutinantes de fosfato es insuficiente para controlar los niveles de fósforo en suero del paciente.

En una opción, el tratamiento de hemodiálisis convencional combinado con restricciones en la dieta es insuficiente para controlar los niveles de fósforo en suero del paciente.

En una opción, el tratamiento de hemodiálisis convencional combinado con aglutinantes de fosfato y restricciones en la dieta es insuficiente para controlar los niveles de fósforo en suero del paciente.

En una opción, el paciente también está tomando vitamina D o un análogo de vitamina D.

Otras causas de la hiperfosfatemia incluyen una carga aumentada de fósforo exógeno o absorción resultado de leche de vaca rica en fósforo en recién nacidos prematuros, complementos de fósforo intravenoso, quemaduras con fósforo blanco, enemas que contienen  $\text{PO}_4^{3-}$  o envenenamiento agudo por fósforo. La hiperfosfatemia puede ser resultado de cargas endógenas aumentadas debidas al síndrome de lisis tumoral, rabdomiolisis, infarto intestinal, hipertermia maligna, ictus por calor, trastornos por ácidos-bases, acidosis orgánica, acidosis láctica, cetoacidosis, acidosis respiratoria o alcalosis respiratoria crónica. La hiperfosfatemia se puede provocar por una excreción urinaria reducida resultado de una insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, intoxicación por vitamina D, hormona del crecimiento, factor 1 de crecimiento tipo insulina, extracción de glucocorticoides, deficiencia de  $\text{Mg}^{2+}$ , calcinosis tumoral, terapia con difosfonato o hipofosfatemia. Se debe entender que los métodos de administración desvelados en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento de sujetos diagnosticados con hiperfosfatemia resultante de una cualquiera o más de las causas anteriores.

Los métodos para tratamiento, como se desvelan en el presente documento, son útiles para tratar una diversidad de

poblaciones de pacientes. Por ejemplo, se proporciona un método para tratar pacientes de hemodiálisis con hiperfosfatemia concomitante, para tratar pacientes para los que es insuficiente un tratamiento de hemodiálisis convencional en solitario para controlar los niveles de fosfato en suero. En un aspecto alternativo, se proporciona un método para tratar pacientes de hemodiálisis que tengan una dieta restringida en fósforo. También se proporciona un método para tratar pacientes de hemodiálisis a quienes se les esté administrando aglutinantes de fosfato y/o que estén tomando vitamina D y que estén experimentando un aumento concomitante del fósforo en suero.

En cualquiera de los aspectos descritos en el presente documento, se contempla uno cualquiera o más de los agonistas del CaSR, que estarán excluidos o retirados individualmente del alcance de los compuestos desvelados en el presente documento a administrar. En ciertas opciones, los péptidos identificados mediante uno cualquiera o más de las SEQ ID NO: 162-182, individualmente o en cualquier combinación, se excluyen de los métodos.

Por ejemplo, en un aspecto, se proporciona un método para tratar un paciente de diálisis con, por ejemplo, SHPT o CKD o ESRD, donde un agonista del CaSR se administra en aproximadamente 18 horas después de la finalización de la diálisis (preferiblemente hemodiálisis), o en aproximadamente 6 horas, 4 horas, 3 horas, 2 horas, 1 hora, 30 minutos, 20 minutos, 10 minutos, o 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 minuto después de la finalización de la diálisis (preferiblemente hemodiálisis). La administración del CaSR de esta manera es eficaz para mantener un nivel de fósforo en suero post-diálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-diálisis durante un periodo de al menos 6 horas, más preferiblemente durante un periodo de 24 horas, aún más preferiblemente durante un periodo de 36, 48, 60 o 72 horas. En una opción, el nivel de fósforo en suero post-diálisis sigue siendo menor que un nivel de fósforo en suero pre-diálisis del paciente durante la duración entre las sesiones de diálisis (también denominado como un periodo interdialítico). En una opción de este método, el agonista del CaSR no es un compuesto de la forma  $X_1 - X_2 - X_3 - X_4 - X_5 - X_6 - X_7$ , donde las subunidades X son como se definen en el presente documento.

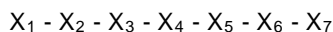
En otro aspecto, se proporciona un método para tratar la hiperfosfatemia en un sujeto que recibe diálisis, donde el sujeto se trata con un compuesto agonista de CaSR como se describe en el presente documento. El tratamiento es eficaz para proporcionar un nivel de fósforo en suero post-diálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-diálisis durante la duración del periodo interdialítico. En una opción, el nivel de fósforo en suero post-diálisis es al menos aproximadamente un 10 % o un 25 % menor que un nivel de fósforo en suero pre-diálisis durante la duración del periodo interdialítico. El compuesto agonista de CaSR se administra de acuerdo con cualquiera de los tratamientos descritos en el presente documento, por ejemplo, antes de la finalización de una sesión de diálisis o en aproximadamente 2, 4, 6, 10 o 18 horas después de una sesión de diálisis.

### III. Compuestos y composiciones del agonista del receptor detector de calcio

Los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de un agonista del CaSR a un sujeto. Dichos agonistas se describen en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.011.068 y 6.031.003 y las Publicaciones de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0028394 y 2009/0023652.

Se ha descubierto inesperadamente que la administración de estos compuestos a sujetos que padecen CKD y que necesitan diálisis da como resultado una inhibición o reducción de la acumulación de fósforo en suero después de la diálisis.

En una opción, el método comprende administrar un agonista del CaSR al paciente. En una opción, el agonista del CaSR es un calciomimético. En otra opción, el agonista del CaSR es un agonista alostérico. En otra opción, el agonista del CaSR es clorhidrato de Cinacalcet. En otra opción, el agonista del CaSR es un compuesto que comprende la fórmula:



donde  $X_1$  es una subunidad que comprende un grupo que contiene;  $X_5$  es una subunidad catiónica;  $X_6$  es una subunidad no catiónica;  $X_7$  es una subunidad catiónica; y al menos dos de  $X_2$ ,  $X_3$  y  $X_4$  son independientemente una subunidad catiónica.

En una opción, el agonista del CaSR es un compuesto que comprende la secuencia carrar (SEQ ID NO:2). En otra opción, el agonista del CaSR es un conjugado que consta del péptido carrar (SEQ ID NO:2), donde el péptido se conjuga en su residuo N-terminal con un residuo Cys. En una opción preferida, el conjugado es Ac-c(C)arrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:3). Aunque la invención puede describirse en cuanto a ciertas realizaciones preferidas, tal como la SEQ ID NO:3, estará dentro del entendimiento de un experto en la técnica que la divulgación también se aplica a otros

agonistas de CaSR, incluyendo los compuestos y conjugados descritos en las Patentes de Estados Unidos n.º 6.011.068 y 6.031.003 y las Publicaciones de Patente de Estados Unidos n.º 2011/0028394 y 2009/0023652. Asimismo, aunque la invención puede describirse en cuanto a ciertas opciones preferidas, tales como la hemodiálisis (reivindicada), estará dentro del entendimiento de un experto en la técnica que la divulgación también se aplica a 5 otras formas de diálisis, tal como diálisis peritoneal, y otros enfoques, tal como la hemodiálisis cotidiana.

En una opción, el agonista del CaSR se administra como una composición del compuesto agonista de CaSR y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente, en algunas opciones, es un tampón o solución salina, de tal forma que la composición está en forma de solución al administrarse al paciente. En una opción, el compuesto 10 agonista se proporciona como un producto liofilizado que se reconstituye en una solución o suspensión para su administración de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento. En una opción, el producto liofilizado está en una forma de sal del producto agonista, tal como clorhidrato de cinaclet o una forma de sal clorhidrato de un péptido de la forma SEQ ID NO:3.

#### 15 Compuestos peptídicos y relaciones de estructura-actividad

Se sintetizaron varios compuestos para ensayar sus efectos sobre la disminución del fósforo en suero y sobre la hiperfosfatemia. Estos compuestos se enumeran en la Tabla 2 que se indica a continuación. En la Tabla 1, y a lo largo de toda la memoria descriptiva, los residuos proporcionados en letras mayúsculas son L-aminoácidos, mientras 20 que las minúsculas indican D-aminoácidos. "Ac" indica un grupo protector de acetilo, "NH<sub>2</sub>" indica un grupo protector de amida, "Ac-bAla" es una beta-alanina acetilada, "GSH" indica glutatión reducido, "GS" indica glutatión oxidado, "PEG" se refiere a polietilenglicol, "PEG2" y "PEG5" se refieren a restos de polietilenglicol de 2 kDa y 5 kDa, respectivamente, y "Mpa" se refiere a ácido mercaptopropiónico. Un grupo encerrado entre paréntesis indica que el grupo o resto está unido a la cadena lateral de la subunidad anterior o residuo aminoácido

25

Tabla 2

SEQ ID NO	Estructura del compuesto
SEQ ID NO:1	XXXXXXXX
SEQ ID NO:2	carrar
SEQ ID NO:3	Ac-c(C)arrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:4	Ac-crrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:5	Ac-crrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:6	Ac-crrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:7	Ac-crrrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:8	Ac-carrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:9	Ac-crarrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:10	Ac-crrarr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:11	Ac-crrrarr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:12	Ac-crrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:13	Ac-crrrrra-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:14	Ac-crrarra-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:15	Ac-cararr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:16	Ac-carrarr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:17	Ac-crraarr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:18	Ac-crararr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:19	Ac-carrrra-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:20	Ac-crarrra-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:21	Ac-crrraar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:22	Ac-caarrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:23	Ac-crarrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:24	Ac-craarr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:25	Ac-crrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:26	Ac-carrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:27	Ac-c(C)arrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:28	Ac-c(C)rarrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:29	Ac-arrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:30	Ac-bAla-crrrrr-NH <sub>2</sub>

SEQ ID NO:31	Mpa-rrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:32	Ac-dHcy-rrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEX ID NO:33	Ac-dPen-rrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:34	Ac-C(C)arrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:35	Ac-c(C)Arrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:36	Ac-c(C)aRrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:37	Ac-c(C)arRrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:38	Ac-c(C)arrRar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:39	Ac-c(C)arrAr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:40	Ac-c(C)arraR-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:41	Ac-crrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:42	Ac-cGrrrGr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:43	Ac-cArrrAr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:44	Ac-CaRrRaR-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:45	CHDAPIGYD
SEQ ID NO:46	CPDYHDAGI
SEQ ID NO:47	Ac-CYGRKKRRQRRR-NH <sub>2</sub>
(SEQ ID NO:45) (SEQ ID NO:47)	CHDAPIGYD   Ac-CYGRKKRRQRRR-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:46 SEQ ID NO:47	CPDYHDAGI   Ac-CYGRKKRRQRRR-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:48	Ac-YGRKKRRQRRR-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:49	Ac-caraarr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:50	Ac-cygrkkrrqrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:51	H <sub>2</sub> N-crrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:51   SEQ ID NO:51	H <sub>2</sub> N-crrrrrr-NH <sub>2</sub>   H <sub>2</sub> N-crrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:52	Ac-carrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:52   SEQ ID NO:52	Ac-carrar-NH <sub>2</sub>   Ac-carrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:53	Ac-c(GS)rrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:54	GS-crrrrr
SEQ ID NO:55	Ac-c(Ac-C)arrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:56	Ac-c(Mpa)arrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:57	Ac-c(PEG2-C)arrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:58	Ac-c(PEG5-C)rrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:59	Ac-c(PEG2-C)rrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:60	c(C)arrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:61	Ac-bAla-c(C)arrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:62	bAla-c(C)arrrar
SEQ ID NO:63	Ac-cGrrrGr
SEQ ID NO:64	Ac-cArrrAr
SEQ ID NO:65	Ac-cvrrrvr-NH <sub>2</sub>

SEQ ID NO:66	Ac-cvrrrvr
SEQ ID NO:67	Ac-Crrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:68	Ac-carrrer-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:69	Ac-cerrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:70	Ac-carrrak-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:71	Ac-qrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:72	Ac-cakrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:73	Ac-carkrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:74	Ac-carrrar-OH
SEQ ID NO:75	Ac-CARRRAR-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:76	Ac-caarrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:77	Ac-caaarrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:78	Ac-carararar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:79	Ac-carrrarar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:80	crrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:82	Ac-dHcy rrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:81	Ac-c(Benzoil)rrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:82	Ac-c(acetil)rrrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:83	Ac-carrfr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:84	Ac-carrir-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:85	Ac-carrlr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:68	Ac-carrrer-NH <sub>2</sub>
(SEQ ID NO:87	Ac-carrvvr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:88	Ac-carrpr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:89	Ac-carrhr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:90	Ac-carrqr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:91	Ac-carrtr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:92	Ac-carrsr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:93	Ac-carrGr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:94	Ac-cerrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:95	Ac-cGrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:96	Ac-cirrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:97	Ac-cprrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:98	Ac-clrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:99	Ac-cqrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:100	Ac-ctrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:101	Ac-cvrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:102	Ac-csrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:103	Ac-chrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:104	Ac-cfrrrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:105	Ac-crrGrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:106	Ac-crrprar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:107	Ac-crrerar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:108	Ac-crrtrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:109	Ac-crrhrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:110	Ac-crrfrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:111	Ac-crrsrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:112	Ac-crrqrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:113	Ac-crrvvar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:114	Ac-crrlrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:115	Ac-crrirar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:116	Ac-crr-Sar-rar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:117	Ac-carr-Sar-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:118	Ac-c-Nma-rrr-Nma-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:119	Ac-crrar-Nma-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:120	Ac-c-Aib-rrr-Aib-r-NH <sub>2</sub>

SEQ ID NO:121	Ac-crr-Nma-rar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:122	Ac-carr-Nma-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:123	Ac-c-Aib-rrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:124	Ac-carr-Aib-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:125	Ac-c-Sar-rrr-Sar-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:126	Ac-crrar-Sar-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:127	Ac-c-Nma-rrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:128	Ac-c-Sar-rrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:129	Ac-carr-Nle-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:130	Ac-c-dNle-rrr-dNle-r-N H <sub>2</sub>
SEQ ID NO:131	Ac-carr-dNva-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:132	Ac-c-dNva-rrr-dNva-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:133	Ac-crrar-dNle-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:134	Ac-c-dNle-rrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:135	Ac-crrar-dNva-r-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:136	Ac-c-dNva-rrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:137	Ac-crr-dNva-rar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:138	Ac-crr-dNle-rar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:139	Ac-c(dHcy)arrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:140	Ac-c(Mpa)arrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:141	Ac-c(Ac-C)arrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:142	Ac-c(c)arrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:143***	Ac-c(C-PEG20)rrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:144****	Ac-c(C-PEG40)rrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:145	CEEEEE
SEQ ID NO:145	CEEEEE
SEQ ID NO:6	Ac-crrrrr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:145	CEEEEE
SEQ ID NO:26	Ac-carrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:25	Ac-crrarar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:25	Ac-crrarar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:26	Ac-carrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:26	Ac-carrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:146	Ac-crrrra-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:147	Ac-cakkkak-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:148	Ac-cararar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:149	Ac-crrarGr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:150	Ac-crrarqr-NH <sub>2</sub>
SQ ID NO:151	Ac-crrarhr-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:152	Ac-crrarir-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:153	Ac-ca(DAP)rrar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:154	Ac-ca(dHar)(dHar)(dHar)ar-NH <sub>2</sub>
SEQ ID NO:162	HDAPIGYD
SEQ ID NO:163	CHDAPIGYD

SEQ ID NO:164	YGRKKRRQRRR
SEQ ID NO:165	CYGRKKRRQRRR
SEQ ID NO:166	CSFNSEYELGSL
SEQ ID NO:167	CPDYHDAGI
SEQ ID NO:168	CEAVSLKPT
SEQ ID NO:169	ESVSLKPT
SEQ ID NO:170	CRFARKGALRQKNV
SEQ ID NO:171	YGRKKR
SEQ ID NO:172	CYGRKKR
SEQ ID NO:173	YGRRRARRRARR
SEQ ID NO:174	CYGRRRARRRARR
SEQ ID NO:175	CRRR
SEQ ID NO:176	CRRRR
SEQ ID NO:177	CRRRRRRR
SEQ ID NO:178	CRRRRRRRR
SEQ ID NO:179	CRRRRRRRRR
SEQ ID NO:180	CRRRRRRRRRR
SEQ ID NO:181	CRRRRRRRRRRR
SEQ ID NO:182	CRRRRRRRRRRRR

\*La fuente en negrita que se muestra entre paréntesis indica los grupos de conjugación que contienen tiol respectivos. GS = glutatión oxidado; dHcy = D-homocisteína; Mpa = Ácido mercaptopropiónico; PEG = polietilenglicol.

- Estos compuestos incluyen (i) Ac-crrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:4), (ii) Ac-crrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:5), (iii) Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) y (iv) Ac-crrrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:7). En estudios anteriores, los compuestos identificados como SEQ ID NO:4, SEQ ID NO:5, SEQ ID NO:6 y SEQ ID NO:7 se administraron cada uno mediante una infusión IV de 30 minutos a animales modelo 1K1C y se realizó una reducción en los niveles PTH en plasma como un porcentaje del nivel de pre-dosificación (valor inicial). Los cuatro compuestos dosificados a 3 mg/kg produjeron una caída significativa en la PTH en plasma, aunque las diferencias en la potencia y duración de la reducción de la PTH sugieren una relación entre la carga positiva neta y la actividad para disminuir la PTH. Por ejemplo, el compuesto Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) con seis subunidades catiónicas (arginina) tuvo un aumento de la eficacia, así como de la duración de la acción en comparación con los compuestos Ac-crrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:4) y Ac-crrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:5), que contenían cuatro y cinco subunidades catiónicas (arginina), respectivamente. Sorprendentemente, el compuesto Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) con seis subunidades catiónicas (arginina) tuvo un aumento de la duración de acción en comparación con el compuesto Ac-crrrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:7) con siete residuos catiónicos (arginina), lo que sugiere que la actividad o potencia de los compuestos no se correlaciona simplemente con el aumento de la carga catiónica del compuesto. Es decir, el compuesto Ac-crrrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:7) con siete subunidades catiónicas (residuos de arginina) produjo una caída inicial similar en la PTH como los compuestos con menos residuos catiónicos, aunque a lo largo de las 24 horas después de la dosificación fue menos eficaz que Ac-crrrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) y Ac-crrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:5). Estos últimos dos compuestos produjeron una reducción media de la PTH de ~40 % y 60 % en el punto de tiempo de 24 horas, respectivamente. Se debe observar que los compuestos en este estudio se administraron a la misma dosis de mg/kg pero, debido a diferencias en el peso molecular, realmente se dosificó un número diferente de moles de cada compuesto. Por lo tanto, Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) fue significativamente más potente que Ac-crrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:4) y Ac-crrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:5) en una base por moles.
- Se realizaron estudios adicionales para explorar la relación de estructura-actividad de los compuestos. El compuesto Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) se modificó mediante el reemplazo secuencial de un residuo de arginina con un residuo de alanina en cada una de las posiciones subunitarias X<sub>2</sub>-X<sub>7</sub>. Los compuestos se caracterizaron en un ensayo del receptor detector de calcio (CaSR) humano *in vitro*, donde se utilizaron células HEK 293 que expresaban el receptor detector de calcio humano para medir la actividad de los compuestos ilustrativos.
- Los compuestos Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6), Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:8) y Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:10) eran bastante potentes, como resulta evidente por la disminución en la PTH porcentual hasta por debajo del límite de detección o esencialmente cero según se mide *in vivo* después de una administración IV individual en ratas normales. La sustitución del residuo catiónico (arginina) en las posiciones 2, 3, 4 o 7 de Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) dio como resultado una pérdida de aproximadamente dos veces la potencia *in vitro*. La sustitución en la posición 5 para producir el compuesto Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:11) produjo una reducción de 5-10 veces en la potencia *in*



*vitro*, aunque la reducción AUC de la PTH porcentual *in vivo* del 45 % podría ser suficientemente activa para una terapia clínica. Sorprendentemente, la sustitución del residuo de arginina catiónica en la posición 6 con el residuo no cargado (alanina) realmente mejoró la potencia. Los datos ilustran que los residuos catiónicos y no cargados en diferentes posiciones no son todos iguales y hay cambios en la actividad como resultado del cambio en la estructura del compuesto

Para evaluar adicionalmente el efecto de cambio en la actividad como una función de cambio en la estructura del compuesto, se generó otra serie de análogos de Ac-crrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) que contenían dobles sustituciones de aminoácidos, donde dos residuos catiónicos (arginina) se reemplazaron por residuos no cargados (alanina), y se ensayaron para determinar la potencia. Inesperadamente, esto sugiere que la posición de las cargas, así como la carga catiónica total pueden influir en la potencia de los compuestos para la reducción de la PTH. Los datos sugieren que los residuos catiónicos de la SEQ ID NO: 6 son esenciales en las posiciones 5 y 7, aunque no se requieren en la posición 6, para la actividad de reducción de la PTH.

Se realizaron estudios adicionales de la relación estructura-actividad utilizando el ensayo celular *in vitro* en células HEK 293 que expresan el receptor detector de calcio humano. Se determinó la capacidad de los péptidos Ac-carrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26) y Ac-arrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:29) para activar el CaSR humano mediante la medición de la acumulación de monofosfato de inositol (IP<sub>1</sub>), que es un reflejo de la producción de IP<sub>3</sub>. La ausencia del residuo de D-cisteína N-terminal de la SEQ ID NO:29 redujo drásticamente la capacidad del compuesto para activar el CaSR en comparación con la SEQ ID NO: 26. Es decir, la eliminación del residuo de cisteína N-terminal redujo significativamente la potencia del compuesto, ya que los péptidos Ac-carrar-NH (SEQ ID NO:26) y Ac-arrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:29) difieren únicamente por la presencia o ausencia de la D-cisteína N-terminal.

La contribución del grupo que contiene tiol en la subunidad X<sub>1</sub> del compuesto (por ejemplo, en ciertas realizaciones donde el compuesto es un péptido en el residuo N-terminal), también se investigó en un estudio *in vivo*. La actividad de reducción de la PTH de los péptidos identificados como la SEQ ID NO: 26 (Ac-carrar-NH<sub>2</sub>) y como la SEQ ID NO: 29 (Ac-arrar-NH<sub>2</sub>) se evaluó *in vivo*. Una dosis de 0,5 mg/kg del péptido Ac-carrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26) disminuyó la concentración en sangre de la PTH a un nivel no detectable hasta 4 horas después de la dosificación. Por el contrario, el péptido que carecía de un residuo N-terminal con un grupo que contiene tiol, Ac-arrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:29), no redujo la concentración de la PTH, ni siquiera a una dosis sustancialmente mayor (es decir, 9 mg/kg).

La relación estructura-actividad del grupo que contiene tiol en la subunidad X<sub>1</sub> del compuesto se analizó adicionalmente preparando compuestos con subunidades X<sub>1</sub> diferentes. Los compuestos se ensayaron *in vivo* en ratas normales para determinar la actividad para reducir la PTH. Los datos ilustraron que la subunidad X<sub>1</sub> que contiene tiol se puede variar. Se ensayaron los compuestos con lo siguiente en el residuo N-terminal -D-cisteína (cys), D-penicilamina (dPen), d-homocisteína (dHcy) y ácido mercaptopropiónico (Mpa). Además, un aminoácido natural o no natural, tal como beta alanina, se puede conjugar con el residuo que contiene tiol N-terminal. Los datos ilustraron que los compuestos catiónicos tales como Ac-crrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) que contenían diferentes grupos que contenían tiol en la subunidad X<sub>1</sub> reducen eficazmente la PTH *in vivo*. La sustitución del residuo de cisteína N-terminal con metionina, que no contiene un grupo tiol, dio como resultado un compuesto con muy baja actividad de reducción de PTH *in vivo*.

En base a los estudios que se han descrito anteriormente, los compuestos de la secuencia contigua de las subunidades X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - X<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>7</sub>, donde X<sub>1</sub> es una subunidad que comprende un grupo que contiene tiol, tienen actividad para disminuir los niveles de la hormona paratiroidea. En una realización, el grupo que contiene tiol en la subunidad X<sub>1</sub> se selecciona del grupo que consiste en residuos de aminoácidos que contienen tiol y restos que contienen tiol orgánico. En otra realización, el grupo que contiene tiol es capaz de reaccionar con otro grupo tiol a pH y temperatura fisiológicos. En ciertas opciones, donde el residuo que contiene tiol es un residuo de aminoácido, la subunidad X<sub>1</sub> puede ser una cualquiera de cisteína, glutatión, ácido mercapto-propiónico, cisteína N-acetilada y cisteína PEGilada. En opciones donde el grupo que contiene tiol es una subunidad de un residuo que no es de aminoácidos, tal como una pequeña molécula orgánica con un grupo que contiene tiol, la subunidad X<sub>1</sub> puede ser un resto tiol-alquilo, o tioacilo, tales como los residuos de 3-mercaptopropilo o 3-mercaptopropionilo. En una realización, el tiol no es homocisteína

Se realizaron estudios adicionales de la actividad estructural, para evaluar adicionalmente el efecto de las propiedades de cada subunidad en el compuesto o su actividad terapéutica. Se preparó una serie de compuestos que tenían un residuo de L-aminoácido sustituido por un residuo de D-aminoácido en base a la estructura de reducción de PTH Ac-c(C)arrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:3). Los compuestos se administraron a sujetos y se valoraron los niveles de PTH en plasma antes de la dosificación y 1, 2, 3 y 4 horas después de la dosificación.

Los compuestos ilustrativos mostrados en la Tabla 1 pueden modificarse químicamente, tanto en el extremo N como en el extremo C, según se indica por las designaciones Ac y NH<sub>2</sub>. La secuencia de siete subunidades carrar (SEQ ID NO:3), donde todas las estructuras eran residuos de D-aminoácidos, se modificó reemplazando una subunidad en un tiempo con un L-aminoácido. La subunidad X<sub>1</sub> era un residuo D-Cys (o un residuo L-Cys en la SEQ ID NO:34) conjugado a través de un enlace disulfuro con un residuo L-Cys, según se indica mediante la designación entre paréntesis (C). Estudios anteriores han demostrado que la quiralidad de Arg y Ala afecta a la actividad de los compuestos. En una opción, se contempla un compuesto de la secuencia X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - X<sub>4</sub> - X<sub>5</sub>-X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub>, donde al menos las subunidades identificadas como X<sub>4</sub> y X<sub>7</sub> son subunidades de residuos de D-aminoácidos. En otra opción, las subunidades identificadas como X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> son subunidades de residuos de D-aminoácidos. En una opción preferida, las subunidades identificadas como X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> son subunidades de residuos de D-aminoácidos. En opciones mucho más preferidas, las subunidades identificadas como X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> son subunidades de residuos de D-aminoácidos, y todas las subunidades X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub> y X<sub>7</sub> son subunidades de residuos de D-aminoácidos.

En otros estudios, también se descubrió que la sustitución de un péptido que tiene todos los L-aminoácidos con todos los D-aminoácidos no redujo la actividad *in vitro* de los péptidos probados; de hecho, los péptidos compuestos totalmente por los D-aminoácidos parecieron mejorar la potencia para la activación del CaSR. También se mostró que algunos de los residuos catiónicos (arginina), en las posiciones específicas con relación al residuo de cisteína, se podían sustituir con residuos no cargados (alanina) con mínimo efecto sobre la actividad hacia el CaSR.

Para caracterizar adicionalmente la relación entre la estructura y la actividad contra el CaSR, se ensayaron una diversidad de péptidos catiónicos con diferentes números (4 a 8) de los residuos de arginina (cada uno de los cuales contenía una cisteína N-terminal) utilizando el ensayo de células *in vitro* HEK-293. Se descubrió una correlación directa entre el número de subunidades catiónicas y la potencia del compuesto, donde la potencia resulta evidente por la capacidad para activar el CaSR. La reducción del número de subunidades catiónicas (por ejemplo, arginina) de 5 a 4 dio como resultado en el mayor desplazamiento en la potencia (>10 veces) lo que sugiere que puede haber un punto de inflexión de actividad entre los compuestos que tengan estas cargas netas, de que una subunidad catiónica en la subunidad X<sub>5</sub> se prefiera para la actividad. Por consiguiente, se contemplan los compuestos de la estructura X<sub>1</sub> - X<sub>2</sub> - X<sub>3</sub> - X<sub>4</sub> - X<sub>5</sub> - X<sub>6</sub> - X<sub>7</sub>, donde X<sub>5</sub> es una subunidad catiónica. En ciertas opciones, X<sub>1</sub> es una subunidad que comprende un grupo tiol que es capaz de reaccionar con otro grupo tiol en condiciones fisiológicas (un "tiol reactivo", lo que significa que un tiol reacciona con otro tiol (por ejemplo, cisteína con cisteína) en condiciones fisiológicas de pH 7,4 y temperatura corporal).

De forma inesperada, Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) con seis residuos catiónicos, cuando se evaluó *in vivo*, mostró una mayor y más prolongada actividad que Ac-crrrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:41), que tiene ocho residuos catiónicos. Esto contrasta con la observación de que la SEQ ID NO: 41 era más potente en la activación del CaSR en este ensayo celular *in vitro*. Sin desear quedar ligado a la teoría, se cree que el rendimiento superior de Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) *in vivo* puede ser el resultado de las mejores propiedades farmacocinéticas de Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6), debido a que se espera que Ac-crrrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:41) se absorba en las células en virtud de su característica de penetración celular, y se elimine así de la proximidad a la porción activa de la CaSR.

Para explorar adicionalmente la relación de estructura-actividad de Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6), se reemplazan algunos de los residuos catiónicos (arginina) con residuos no cargados (alanina). Se descubrió que el reemplazo de los residuos catiónicos (arginina) en las posiciones subunitarias X<sub>2</sub> y X<sub>4</sub> dio como resultado un compuesto (SEQ ID NO:15) que tuvo una potencia reducida significativamente *in vitro* para activar el CaSR. Por el contrario, el reemplazo de los residuos catiónicos (arginina) en las posiciones subunitarias X<sub>2</sub> y X<sub>6</sub> dio como resultado un compuesto (SEQ ID NO:26) que conservó mucha de la potencia observada con Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6). Estos resultados sugieren que la posición de los residuos cargados en el compuesto contribuye a la potencia y, en algunas opciones, puede superar la contribución de la carga positiva total del péptido. También parece que los residuos catiónicos (arginina) en ciertas posiciones, tales como la posición subunitaria X<sub>5</sub>, contribuyen desproporcionalmente a la potencia.

Se descubrió que la presencia de una cisteína N-terminal mejora notablemente la potencia de los péptidos para activar el CaSR. El CaSR es un receptor acoplado a la proteína de la 7-transmembrana G con un mayor dominio extracelular que funciona como un receptor homodimérico. Existen 18 residuos de cisteína en el dominio extracelular, algunos de los cuales se han mostrado mediante polimorfismo o análisis mutacional que son importantes para la actividad del receptor. Han de apreciarse particularmente las cisteínas 129 y 131 de la región de Bucle Asa 2 del dominio extracelular. Se piensa que las cisteínas 129 y 131 forman un enlace disulfuro

intermolecular entre los dos monómeros del complejo de receptores, que está en una configuración cerrada o inhibida. La mutación de la cisteína 129 activa el CaSR, como lo hace un número de otras mutaciones, incluyendo una supresión total de la región de Bucle 2. La potencia mejorada proporcionada por el residuo de cisteína N-terminal en los compuestos descritos puede ser resultado de una interacción específica con uno o más residuos de

5 cisteína en el dominio extracelular del CaSR.

Para valorar adicionalmente el efecto de la quiralidad de las sustituciones de aminoácidos en la actividad de CaSR *in vitro*, se generó una serie de análogos de Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) que contenían sustituciones de L-aminoácido o de aminoácido aquiral (glicina) en diversas posiciones y se ensayaron para determinar la potencia

10 contra el CaSR. Los análogos ensayados incluían Ac-cGrrrGr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:42), (ii) Ac-cArrrAr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:43), y (iii) Ac-CaRrRaR-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:44). Todos los análogos anteriores tuvieron significativamente menor potencia que Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6), que varía de una diferencia de 10 veces para la SEQ ID NO:44 (la más potente de los tres análogos) y una diferencia de más de 2000 veces para la SEQ ID NO:43 (la menos potente de los tres análogos). Ac-crrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26), en el que los residuos de D-aminoácido catiónico (residuos de D-arginina) en las posiciones 2 y 6 de la SEQ ID NO: 6 se reemplazaron mediante los residuos de D-aminoácido no

15 cargados (residuos de D-arginina), el cambio en la actividad fue mucho menor (diferencia de ~3 veces). Por lo tanto, sorprendentemente, se descubrió que la interrupción de todos residuos de D-aminoácidos de Ac-crrrrrr-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:6) con dos o más residuos de L-aminoácidos dio como resultado en una reducción significativa de la potencia. También fue sorprendente que la potencia disminuyó más de 80 veces cuando la interrupción del residuo fue un

20 residuo de aminoácidos aquiral no cargado (residuo de glicina) en comparación a cuando fue un residuo de L-aminoácidos no cargados (residuo de L-alanina).

También fue sorprendente que el reemplazo de los dos residuos de D-aminoácidos no cargados (residuos de D-alanina) de Ac-crrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26) con sus homólogos L- (SEQ ID NO: 43), dio como resultado una

25 disminución de más de 600 veces en la potencia, mientras que reemplazarlos con un residuo de aminoácidos aquirales no cargados (residuo de glicina) (SEQ ID NO: 42) dio como resultado en una reducción de menos de 8 veces en la potencia, y que el reemplazo de tres residuos de D-aminoácidos catiónicos (residuos de D-arginina) de Ac-crrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26) con sus homólogos L- (SEQ ID NO:44), dio como resultado en una diferencia menor a 4 veces en la potencia.

30 En otro estudio de la relación estructura-actividad, la contribución de los aminoácidos no catiónicos a la potencia de los péptidos se evaluó preparando una serie de péptidos con diversos residuos de D-aminoácidos o glicina o con aminoácidos no naturales estéricamente impedidos, sustituidos en diversas posiciones en el péptido Ac-crrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26) y en el péptido Ac-crrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:153). Los péptidos se administraron como un bolo IV a

35 ratas Sprague Dawley normales, a una dosis de 0,5 mg/kg. Se utilizó como un control un bolo intravenoso (IV) de solución salina. Los niveles de la PTH en plasma se evaluaron antes de la dosificación a 1, 2, 3 y 4 horas después de la dosificación. Los resultados indican que: 1) un aminoácido pequeño tal como alanina, glicina o serina se prefiere en la posición 6 en el péptido Ac-crrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:26), y 2) la alanina en la posición 2 en Ac-crrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO: 26) es mucho más permisiva para las sustituciones y se puede sustituir con aminoácidos

40 naturales hidrófobos (por ejemplo, D-Val, D-Leu), aromáticos (por ejemplo, D-Phe), o polares (por ejemplo, D-Ser, D-Gln), así como aminoácidos hidrófobos voluminosos no naturales (por ejemplo, dNle, dNva), pero no los ácidos, y que 3) el residuo de alanina en la posición 4 del péptido Ac-crrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:25) también es muy permisivo para las sustituciones y se puede adaptar a la mayoría de tipos de aminoácidos naturales (así como también aminoácidos hidrófobos voluminosos no naturales (por ejemplo DNle, dNva) aunque no es permisivo para los

45 aminoácidos que afectan a la conformación secundaria, concretamente, glicina o prolina o los aminoácidos con cadena lateral ácida.

La actividad de una diversidad de péptidos y conjugados se ensayó para determinar sus efectos sobre el CaSR humano. Estos estudios se realizaron midiendo la producción de IP<sub>1</sub> en células HEK293 que expresan el CaSR

50 humano. Los resultados se presentan en la Tabla 3 que se indica a continuación.

Tabla 3

Nombre del compuesto	Estructura	EC <sub>50</sub> (•M)
(SEQ ID NO:45) (SEQ ID NO:47)	$\begin{array}{c} \text{CHDAPIGYD} \\   \\ \text{AC-CYGRKKRRQRRR-NH}_2 \end{array}$	21

(SEQ ID NO:46) (SEQ ID NO:47)	CPDYHDAGI   Ac-CYGRKKRRQRRR-NH <sub>2</sub>	21
(SEQ ID NO:47)	Ac-CYGRKKRRQRRR-NH <sub>2</sub>	4.5
(SEQ ID NO:48)	Ac-YGRKKRRQRRR-NH <sub>2</sub>	16
(SEQ ID NO:41)	Ac-crrrrrrr-NH <sub>2</sub>	0.3
(SEQ ID NO:6)	Ac-crrrrr-NH <sub>2</sub>	0.5
(SEQ ID NO:15)	Ac-cararrar-NH <sub>2</sub>	13
(SEQ ID NO:26)	Ac-carrar-NH <sub>2</sub>	1.6
(SEQ ID NO:4)	Ac-crrrr-NH <sub>2</sub>	16
(SEQ ID NO:5)	Ac-crrrrr-NH <sub>2</sub>	2.5
(SEQ ID NO:7)	Ac-crrrrrrr-NH <sub>2</sub>	0.6
(SEQ ID NO:49)	Ac-caraarr-NH <sub>2</sub>	1000
(SEQ ID NO:8)	Ac-carrrrr-NH <sub>2</sub>	1.1
(SEQ ID NO:9)	Ac-crarrrr-NH <sub>2</sub>	1
(SEQ ID NO:10)	Ac-crrarrr-NH <sub>2</sub>	1.1
(SEQ ID NO:50)	Ac-cygrkkrrqrrr-NH <sub>2</sub>	2
(SEQ ID NO:51)	H <sub>2</sub> N-crrrrrrr-NH <sub>2</sub>   H <sub>2</sub> N-crrrrrrr-NH <sub>2</sub>	0.44
(SEQ ID NO:3)	Ac-c(C)arrar-NH <sub>2</sub>	10
(SEQ ID NO:52)	Ac-carrrar-NH <sub>2</sub>   Ac-carrrar-NH <sub>2</sub>	0.7
(SEQ ID NO:30)	Ac-bAla-crrrrrrr-NH <sub>2</sub>	1
(SEQ ID NO:53)	Ac-c(GS)rrrrrr-NH <sub>2</sub>	7.8
(SEQ ID NO:54)	GS-crrrrrr	-
(SEQ ID NO:55)	Ac-c(Ac-C)arrar-NH <sub>2</sub>	21
(SEQ ID NO:56)	Ac-c(Mpa)arrar-NH <sub>2</sub>	21
(SEQ ID NO:57)	Ac-c(PEG2-C)arrar-NH <sub>2</sub>	2.3
(SEQ ID NO:58)	Ac-c(PEG5-C)rrrrrr-NH <sub>2</sub>	0.58
(SEQ ID NO:59)	Ac-c(PEG2-C)rrrrrr-NH <sub>2</sub>	0.02
(SEQ ID NO:34)	Ac-C(C)arrar-NH <sub>2</sub>	2.5
(SEQ ID NO:60)	c(C)arrar-NH <sub>2</sub>	3.1
(SEQ ID NO:61)	Ac-bAla-c(C)arrar-NH <sub>2</sub>	2.6
(SEQ ID NO:62)	bAla-c(C)arrar	-
(SEQ ID NO:42)	Ac-cGrrrGr-NH <sub>2</sub>	12
(SEQ ID NO:63)	Ac-cGrrrGr	-
(SEQ ID NO:64)	Ac-cArrrAr	-
(SEQ ID NO:43)	Ac-cArrrAr-NH <sub>2</sub>	>1000
(SEQ ID NO:44)	Ac-CaRrRaR-NH <sub>2</sub>	5.6
(SEQ ID NO:65)	Ac-cvrrrvr-NH <sub>2</sub>	35
(SEQ ID NO:66)	Ac-cvrrrvr	-
(SEQ ID NO:67)	Ac-Crrrrrr-NH <sub>2</sub>	6.2
(SEQ ID NO:68)	Ac-carrrer-NH <sub>2</sub>	62
(SEQ ID NO:69)	Ac-cerrrar-NH <sub>2</sub>	31
(SEQ ID NO:72)	Ac-cakrrar-NH <sub>2</sub>	35
(SEQ ID NO:73)	Ac-carkrar-NH <sub>2</sub>	31
(SEQ ID NO:74)	Ac-carrar-OH	31
(SEQ ID NO:11)	Ac-crrrarr-NH <sub>2</sub>	5.9
(SEQ ID NO:12)	Ac-crrrrar-NH <sub>2</sub>	0.45
(SEQ ID NO:13)	Ac-crrrrra-NH <sub>2</sub>	1.1
(SEQ ID NO:75)	Ac-CARRRAR-NH <sub>2</sub>	58
(SEQ ID NO:76)	Ac-caarrrrrr-NH <sub>2</sub>	4.5
(SEQ ID NO:77)	Ac-caaarrrrrr-NH <sub>2</sub>	4.6

(SEQ ID NO:78)	Ac-carararar-NH <sub>2</sub>	5.3
(SEQ ID NO:29)	Ac-arrar-NH <sub>2</sub>	>1000
(SEQ ID NO:79)	Ac-carrarar-NH <sub>2</sub>	13
(SEQ ID NO:80)	crrrrr-NH <sub>2</sub>	1.1
(SEQ ID NO:32)	Ac-dHcy rrrrrr-NH <sub>2</sub>	2
(SEQ ID NO:81)	Ac-c(Benzoil)rrrrrr-NH <sub>2</sub>	3.6
(SEQ ID NO:82)	Ac-c(acetil)rrrrrr-NH <sub>2</sub>	4.1

Los compuestos desvelados en el presente documento comprenden típicamente uno o más restos de tiol, preferiblemente uno o más restos de tiol reactivo. Las subunidades que tienen un grupo tiol incluyen compuestos que no son de aminoácido que tienen un grupo tiol y los aminoácidos con un grupo tiol. El grupo tiol de la subunidad que contiene tiol puede estar en una forma conjugada (por ejemplo, a través de un enlace disulfuro con un grupo de conjugación) o en una forma sin conjugar (es decir, como un tiol reducido). En una realización preferida, cuando el grupo tiol está en una forma no conjugada o una forma conjugada, es capaz de formar un enlace disulfuro con un grupo que contiene tiol. El residuo que contiene tiol se puede ubicar en cualquier posición a lo largo de la cadena peptídica, incluyendo el extremo amino, el extremo carboxi, o alguna otra posición. En una opción preferida, el residuo que contiene tiol o la subunidad se pueden ubicar en el extremo amino. En otras opciones, el residuo tiol o la subunidad se pueden ubicar en el extremo carboxi o dentro de la secuencia peptídica.

Algunos ejemplos representativos de residuos incluyen tiol incluyen, sin limitación, cisteína, ácido mercaptopropiónico, homo-cisteína, y penicilamina. Cuando el residuo que contiene tiol contiene un centro quiral, puede estar presente en la configuración L- o D-. En una opción preferida, el residuo que contiene tiol es cisteína.

En algunas opciones, la reticulación entre la subunidad que contiene tiol en la posición X<sub>1</sub> en el compuesto y el grupo de conjugación que contiene tiol se pueden escindir y/o intercambiar con otros grupos de conjugación que contienen tiol tales como cisteína (por ejemplo, mediante reducción del enlace disulfuro) *in vivo* para producir una forma biológicamente activa del compuesto. De esta forma, el conjugado puede funcionar como un pro-fármaco del compuesto. Un grupo de conjugación también se puede utilizar para modificar las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y/o farmacodinámicas de los compuestos descritos (por ejemplo, la conjugación a través de un enlace disulfuro a un resto PEGilado grande para mejorar la farmacocinética).

En algunas opciones, el compuesto es un péptido compuesto por la secuencia aminoacídica (X<sub>aa1</sub>)-(X<sub>aa2</sub>)-(X<sub>aa3</sub>)-(X<sub>aa4</sub>)-(X<sub>aa5</sub>)-(X<sub>aa6</sub>)-(X<sub>aa7</sub>) (SEQ ID NO:155), donde (X<sub>aa1</sub>) es un residuo aminoacídico que contiene tiol, (X<sub>aa2</sub>) es un residuo aminoacídico no catiónico, (X<sub>aa3</sub>) es cualquier residuo aminoacídico, (X<sub>aa4</sub>) es cualquier residuo aminoacídico, (X<sub>aa5</sub>) es un residuo aminoacídico catiónico, (X<sub>aa6</sub>) es un residuo no catiónico, y (X<sub>aa7</sub>) es cualquier residuo aminoacídico. El péptido puede estar modificado en el extremo N, el extremo C, o ambos. En una opción preferida, el péptido está modificado tanto en el extremo N como el extremo C por acetilación y amidación, respectivamente.

En algunas opciones, un péptido comprende la secuencia aminoacídica (D-Cys)-(X<sub>aa2</sub>)-(X<sub>aa3</sub>)-(X<sub>aa4</sub>)-(X<sub>aa5</sub>)-(X<sub>aa6</sub>)-(X<sub>aa7</sub>) (SEQ ID NO:156), donde (X<sub>aa2</sub>) es un residuo aminoacídico no catiónico, (X<sub>aa3</sub>) es cualquier residuo aminoacídico, (X<sub>aa4</sub>) es cualquier residuo aminoacídico, (X<sub>aa5</sub>) se selecciona del grupo que consiste en D-Arg, L-Arg, D-Lys y L-Lys, (X<sub>aa6</sub>) es un residuo no catiónico, y (X<sub>aa7</sub>) es cualquier residuo aminoacídico. El péptido puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el péptido tiene tanto una protección N-terminal y una protección C-terminal.

En algunas opciones, un péptido comprende la secuencia aminoacídica (D-Cys)-(X<sub>aa2</sub>)-(X<sub>aa3</sub>)-(X<sub>aa4</sub>)-(X<sub>aa5</sub>)-(X<sub>aa6</sub>)-(X<sub>aa7</sub>) (SEQ ID NO:157), donde (X<sub>aa2</sub>), (X<sub>aa3</sub>) y (X<sub>aa4</sub>) son, independientemente, cualquier residuo aminoacídico (pero en una opción preferida, se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en D-Ala, D-Val, D-Leu, D-NorVal, y D-NorLeu), (X<sub>aa5</sub>) y (X<sub>aa7</sub>) son, independientemente, cualquier residuo aminoacídico catiónico (pero en una opción preferida, se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en D-Arg, L-Arg, D-Lys y L-Lys), (X<sub>aa6</sub>) es un residuo aminoacídico no catiónico (en una realización preferida, se seleccionado del grupo que consiste en D-Ala, D-Val, D-Leu, D-NorVal y D-NorLeu). El péptido puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el péptido tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal.

En algunas opciones, un péptido comprende la secuencia aminoacídica (D-Cys)-(X<sub>aa2</sub>)-(X<sub>aa3</sub>)-(X<sub>aa4</sub>)-(X<sub>aa5</sub>)-(X<sub>aa6</sub>)-(X<sub>aa7</sub>) (SEQ ID NO:158), donde (X<sub>aa2</sub>) es un residuo aminoacídico no catiónico, (X<sub>aa3</sub>) es cualquier residuo aminoacídico, (X<sub>aa4</sub>) es cualquier residuo aminoacídico, (X<sub>aa5</sub>) se selecciona del grupo que consiste en D-Arg, L-Arg,

D-Lys y L-Lys, ( $X_{aa6}$ ) es un residuo no catiónico, y ( $X_{aa7}$ ) es cualquier residuo aminoacídico. El péptido puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el péptido tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal.

5 En algunas opciones, un péptido comprende la secuencia aminoacídica (D-Cys)-(D-Ala)-( $X_{aa3}$ )-( $X_{aa4}$ )-(D-Arg)-(D-Ala)-( $X_{aa7}$ ) (SEQ ID NO:159), donde ( $X_{aa3}$ ) es cualquier residuo aminoacídico catiónico, ( $X_{aa4}$ ) es cualquier residuo aminoacídico catiónico, y ( $X_{aa7}$ ) es cualquier residuo aminoacídico catiónico. El péptido puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el péptido tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal.

10

En algunas opciones, un péptido comprende la secuencia aminoacídica (D-Cys)-( $X_{aa2}$ )-( $X_{aa3}$ )-(D-Ala)-(D-Arg)-(D-Ala)-( $X_{aa7}$ ) (SEQ ID NO:160), donde ( $X_{aa2}$ ), ( $X_{aa3}$ ) y ( $X_{aa7}$ ) son, independientemente, cualquier residuo aminoacídico catiónico. El péptido puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el péptido tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal.

15

Otra opción es un péptido calcimimético, que comprende una secuencia de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos, donde la secuencia comprende de 5 a 10 residuos aminoacídicos, y donde la secuencia comprende un extremo amino, un extremo carboxi, al menos un residuo que contiene tiol, y de 3 a 9 residuos cargados positivamente. En una realización, el al menos un residuo que contiene tiol es un residuo de cisteína. En otro aspecto, el residuo de cisteína se sitúa en el extremo amino del péptido. En ciertas opciones, el residuo de cisteína es un residuo L-Cys, un residuo D-Cys, o un residuo L- o D-homoCys. En otras opciones, los residuos aminoacídicos del péptido son D-aminoácidos o L-aminoácidos.

20

También se incluyen dentro del alcance de la divulgación las moléculas peptidomiméticas que comprenden aproximadamente siete subunidades, donde al menos una subunidad contiene un resto tiol, de preferencia un resto tiol reactivo, y otras subunidades son una pluralidad de subunidades no catiónicas, y de 1 a 4 subunidades cargadas positivamente. Dichas moléculas peptidomiméticas pueden comprender enlaces no peptídicos entre dos o más de las subunidades. Las diversas características de los compuestos analizados anteriormente se aplican en general a la molécula peptidomimética. Por ejemplo, como se ha analizado anteriormente, las subunidades utilizadas para construir las moléculas pueden ser aminoácidos de origen natural, o residuos con cadenas laterales no naturales, los extremos de los módulos pueden estar protegidos o sin proteger de la forma analizada anteriormente. De manera similar, los residuos de aminoácidos de la molécula pueden ser los residuos de L- o D-aminoácidos. También como se ha analizado anteriormente, los residuos que contienen tiol pueden estar en una forma reducida u oxidada con cualquiera de los restos que contienen tiol analizados anteriormente.

35

Se han desarrollado muchas estructuras peptidomiméticas y los métodos para su síntesis (Babine, R. E.; Bender, S. L., Chem. Rev., 97: 1359, 1997; Hanessian, S.; y col., Tetrahedron, 53: 12789, 1997; Fletcher, M. D.; Cambell, M. C., Chem. Rev., 98: 763, 1998); Peptidomimetics Protocols; Kazmierski W.M., Ed.; Methods in Molecular Medicine Series, Vol. 23; Humana Press, Inc.; Totowa, N.J. (1999).

40

## CONJUGADOS

En algunas opciones, el compuesto se reticula químicamente a un grupo de conjugación que contiene tiol a través de un enlace disulfuro entre el tiol del compuesto y un tiol del grupo de conjugación. El grupo de conjugación que contiene tiol puede ser una molécula pequeña, tal como cisteína, o una macromolécula, tal como un polipéptido que contiene un residuo de cisteína. Los ejemplos de grupos de conjugación que contienen tiol adecuados incluyen tiol modificado con cisteína, glutatión, tioalquilo, restos tales como tiobencilo, ácido mercaptopropiónico, cisteína N-acetilada, cisteamida, N-acetilcisteamida, homocisteína, penicilamina y poli(etilenglicol) (PEG) (denominados como "PEGilado") tales como cisteína PEGilada o una duplicación del compuesto (es decir, para formar un homodímero unido mediante un enlace disulfuro). En una opción preferida, el grupo de conjugación que contiene tiol es cisteína. Otros homólogos de cisteína también se contemplan para su uso como grupos de conjugación que contienen tiol, ya sea solos o que consten de un grupo de conjugación mayor. De forma similar, los estereoisómeros de cisteína, homocisteína, y cisteamida son adecuados para su uso como restos que contienen tiol. Los grupos de conjugación se pueden utilizar para mejorar la estabilidad química y, por lo tanto, la semivida de un producto farmacéutico. En ciertas realizaciones, el grupo de conjugación que contiene tiol y el péptido son iguales (es decir, el conjugado es un dímero), que mostró inesperadamente muy buena estabilidad química en comparación con el grupo de conjugación heterólogo tal como cisteína. Sin desear quedar ligado a la teoría, presumiblemente, cuando el grupo de conjugación que contiene tiol y el péptido son iguales, entonces cualquier desproporción (por ejemplo, la mezcla del grupo de conjugación) reconstituirá el compuesto dimérico original. Por el contrario, la desproporción de un compuesto con un

55

grupo de conjugación heterólogo tal como cisteína puede conducir a la formación de homo-dímeros del péptido más cisteína (homodímero cisteína-cisteína), más el compuesto precursor residual. Un homodímero del péptido (es decir, el grupo de conjugación y el péptido son iguales) se convertirá en una forma conjugada de cisteína del péptido *in vivo* debido a la alta concentración de la cisteína reducida en la circulación sistémica.

5

En algunas opciones, las enseñanzas incluyen un conjugado disulfuro de un grupo de conjugación que contiene tiol y un péptido que comprende la secuencia aminoacídica  $(X_{aa1})-(X_{aa2})-(X_{aa3})-(X_{aa4})-(X_{aa5})-(X_{aa6})-(X_{aa7})$  (SEQ ID NO:155), donde  $(X_{aa1})$  es un residuo aminoacídico con un resto que contiene tiol,  $(X_{aa2})$  es un residuo aminoacídico no catiónico,  $(X_{aa3})$  es cualquier residuo aminoacídico,  $(X_{aa4})$  es cualquier residuo aminoacídico,  $(X_{aa5})$  es un residuo aminoacídico catiónico,  $(X_{aa6})$  es un residuo no catiónico, y  $(X_{aa7})$  es cualquier residuo aminoacídico. El péptido puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el péptido tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal. En una realización preferida, el grupo de conjugación que contiene tiol se selecciona del grupo que consiste en D-Cys, L-Cys, un péptido que contiene D-Cys, y un péptido que contiene L-Cys. Cuando el grupo de conjugado que contiene tiol es un aminoácido o un péptido, puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el grupo de conjugado que contiene tiol tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol es por sí mismo un péptido que comprende la secuencia aminoacídica de SEQ ID NO:155. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol y el péptido son iguales (es decir, el conjugado es un dímero).

20

En algunas opciones, las enseñanzas incluyen un conjugado de un grupo de conjugación que contiene tiol y un péptido que comprende la secuencia aminoacídica  $(D-Cys)-(X_{aa2})-(X_{aa3})-(X_{aa4})-(X_{aa5})-(X_{aa6})-(X_{aa7})$  (SEQ ID NO:156), donde  $(X_{aa2})$  es un residuo aminoacídico no catiónico,  $(X_{aa3})$  es cualquier residuo aminoacídico,  $(X_{aa4})$  es cualquier residuo aminoacídico,  $(X_{aa5})$  se selecciona del grupo que consiste en D-Arg, L-Arg, D-Lys y L-Lys,  $(X_{aa6})$  es un residuo no catiónico, y  $(X_{aa7})$  es cualquier residuo aminoacídico. El péptido puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el péptido tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal. En una opción preferida, el grupo de conjugación que contiene tiol se selecciona del grupo que consiste en D-Cys, L-Cys, un péptido que contiene D-Cys, y un péptido que contiene L-Cys. Cuando el grupo de conjugado que contiene tiol es un aminoácido o un péptido, puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una realización preferida, el grupo de conjugado que contiene tiol tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol es por sí mismo un péptido que comprende la secuencia aminoacídica de SEQ ID NO:156. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol y el péptido son iguales (es decir, el conjugado es un dímero).

35

En algunas opciones, las enseñanzas incluyen un conjugado de un grupo de conjugación que contiene tiol y un péptido que comprende la secuencia aminoacídica  $(L-Cys)-(X_{aa2})-(X_{aa3})-(X_{aa4})-(X_{aa5})-(X_{aa6})-(X_{aa7})$  (SEQ ID NO:183), donde  $(X_{aa2})$  es un residuo aminoacídico no catiónico,  $(X_{aa3})$  es cualquier residuo aminoacídico,  $(X_{aa4})$  es cualquier residuo aminoacídico,  $(X_{aa5})$  se selecciona del grupo que consiste en D-Arg, L-Arg, D-Lys y L-Lys,  $(X_{aa6})$  es un residuo no catiónico, y  $(X_{aa7})$  es cualquier residuo aminoacídico. El péptido puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el péptido tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal. En una opción preferida, el grupo de conjugación que contiene tiol se selecciona del grupo que consiste en D-Cys, L-Cys, un péptido que contiene D-Cys, y un péptido que contiene L-Cys. Cuando el grupo de conjugado que contiene tiol es un aminoácido o un péptido, puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el grupo de conjugado que contiene tiol tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol es por sí mismo un péptido que comprende la secuencia aminoacídica de SEQ ID NO:183. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol y el péptido son iguales (es decir, el conjugado es un dímero).

50

En algunas opciones, las enseñanzas incluyen un conjugado de un grupo de conjugación que contiene tiol y un péptido que comprende la secuencia aminoacídica  $(D-Cys)-(D-Ala)-(X_{aa3})-(X_{aa4})-(D-Arg)-(D-Ala)-(X_{aa7})$  (SEQ ID NO:161), donde  $(X_{aa3})$  es cualquier residuo aminoacídico,  $(X_{aa4})$  es cualquier residuo aminoacídico, y  $(X_{aa7})$  es cualquier residuo aminoacídico. El péptido puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el péptido tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal. En una opción preferida, el grupo de conjugación que contiene tiol se selecciona del grupo que consiste en D-Cys, L-Cys, un péptido que contiene D-Cys, y un péptido que contiene L-Cys. Cuando el grupo de conjugado que contiene tiol es un aminoácido o un péptido, puede tener una protección N-terminal, una protección C-terminal, o ambas. En una opción preferida, el grupo de conjugado que contiene tiol tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol es por sí mismo un péptido

55

que comprende la secuencia aminoacídica de SEQ ID NO:161. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol y el péptido son iguales (es decir, el conjugado es un dímero).

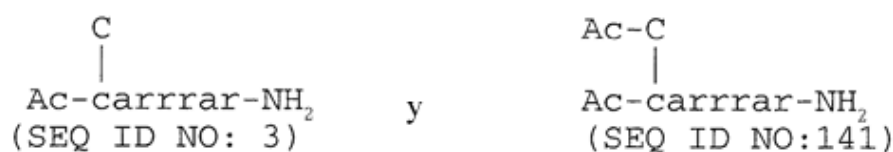
### COMPUESTOS EJEMPLARES

5

En una opción preferida, el grupo de conjugado que contiene tiol tiene tanto una protección N-terminal como una protección C-terminal. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol es por sí mismo un péptido que comprende la secuencia aminoacídica de SEQ ID NO:161. En algunas opciones, el grupo de conjugación que contiene tiol y el péptido son iguales (es decir, el conjugado es un dímero).

10

En otra opción, los compuestos están en forma de un conjugado, donde la subunidad que contiene tiol en la posición X<sub>1</sub> está unida a través de un enlace disulfuro a un residuo L-Cys. Estos compuestos tienen las siguientes estructuras:



15

En la notación utilizada en el presente documento, el compuesto que está unido al resto que contiene tiol en la subunidad X<sub>1</sub> se identifica entre paréntesis, donde, en estos conjugados ejemplares, el compuesto L-Cys que se indica (C) está unido al resto que contiene tiol en la subunidad X<sub>1</sub>: Ac-c(C)arrrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:3) y Ac-c(Ac-C)arrrrar-NH<sub>2</sub> (SEQ ID NO:141).

20

Cuando los agonistas descritos se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, se pueden administrar en solitario o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0,1 al 99 % (más preferiblemente, del 10 al 30 %) del principio activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede contener el 0,2-25 %, preferiblemente el 0,5-5 % o el 0,5-2 %, del principio activo. Estos compuestos se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier ruta de administración adecuada, incluyendo, por ejemplo, oral, inyección subcutánea, depósito subcutáneo, inyección intravenosa, infusión intravenosa o subcutánea.

25

Estos agonistas se pueden administrar a seres humanos y otros animales para terapia mediante cualquier ruta de administración adecuada.

30

Como se ha descrito anteriormente, los métodos de uso se pueden utilizar en solitario o en combinación con otros agentes y/o modalidades. Tales otros agentes y/o modalidades incluyen, pero sin limitación, restricción fosfato en la dieta, diálisis, aglutinantes de fosfato (por ejemplo, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico, acetato cálcico, sales de magnesio, clorhidrato de sevelamer, carbonato de lantano, preparación de hierro polinuclear). La combinación particular de terapias (agentes y/o modalidades) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos deseados y/o procedimientos y el efecto terapéutico deseado que se alcanzará. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar concurrentemente con otro agente utilizado para tratar el mismo trastorno), o pueden conseguir diferentes efectos (por ejemplo, el control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad particular, o afección, se conocen como "adecuados para la enfermedad, o afección, que se trata".

40

En una opción, un compuesto descrito se administra a una dosis suficiente para reducir el rebote de fósforo en un paciente de hemodiálisis. En otra opción, la dosis se administra después de terminar la diálisis.

45

Un tratamiento de combinación de la presente invención como se define en el presente documento se puede conseguir mediante la administración simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales de dicho tratamiento.

50

### **EJEMPLOS**

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no limitar, los compuestos y métodos descritos en el presente

55



documento. Se pueden realizar diversas modificaciones por el experto sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la materia descrita en el presente documento.

### Ejemplo 1

5 Se realizó un estudio cruzado de dos periodos, dosis en escala, de dosis única, controlado por placebo, de doble ciego, aleatorizado de Fase 1 inicial en pacientes de ESRD sobre hemodiálisis con SHPT. El estudio se realizó, en parte, para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de la administración intravenosa (IV) de la SEQ ID NO: 3 en voluntarios masculinos sanos y para informar de la selección de dosis para este  
10 protocolo. Este estudio fue un estudio de Fase 1b en sujetos de hemodiálisis con SHPT.

A veintiocho pacientes con hemodiálisis se les administró una dosis única de la SEQ ID NO: 3 o placebo. Se estudiaron las cohortes que recibieron una dosis de 5, 10 o 20 mg en un diseño cruzado de 2 periodos, mientras que los sujetos que recibieron una dosis de 40 o 60 mg se asignaron al azar a la SEQ ID NO: 3 o placebo con 8 sujetos  
15 por cohorte.

Inmediatamente después de la hemodiálisis, los sujetos se admitieron en una Unidad de Fase 1 y se observaron durante 3 días. Se realizó un ensayo de laboratorio inicial 2 horas después de la hemodiálisis. Después de la inyección de la SEQ ID NO: 3 después de la diálisis, hubo una rápida disminución del 60-80 % en los niveles de la  
20 PTH intacta seguida de un regreso dependiente de la dosis hacia el valor inicial durante las siguientes 48 horas (figura 1). Existe una pequeña disminución asociada (10-16 %) en el calcio en suero.

Los niveles de fósforo en suero, que se disminuyeron mediante la diálisis, aumentaron rápidamente durante las primeras 8 horas a un nivel plano y después aumentaron más lentamente durante el intervalo interdialítico restante  
25 (figura 2). En los sujetos con placebo, la media de fósforo en suero aumentó rápidamente durante las primeras ~36 horas después de la dosificación, después de lo cual los niveles de fósforo tendieron a aplanarse al 84 % por encima de los niveles iniciales en la descarga (figura 2). Sorprendentemente, la velocidad de regreso al nivel plano del fósforo se modificó notablemente mediante la administración de la SEQ ID NO: 3. La dosis de 5 mg tuvo un efecto mínimo, aunque dosis mayores disminuyeron notablemente el aumento del fósforo en suero. En la descarga, el  
30 aumento porcentual medio del valor inicial en el fósforo en suero en sujetos que recibieron 20-60 mg de la SEQ ID NO: 3 varió del 23 % al 60 % y fue al menos ~24 puntos porcentuales menor que el placebo.

### Ejemplo 2

35 Se completó un estudio Fase 2 como un estudio de dosis ascendente múltiple, controlado con placebo, al azar, de doble ciego. Este estudio fue un estudio para valoración de dosis, de 12 semanas, de etiqueta abierta, de un único grupo con una fase de seguimiento de 4 semanas para investigar el efecto de la SEQ ID NO: 3 en el tratamiento del SHPT en sujetos de hemodiálisis con trastorno mineral y óseo por enfermedad renal crónica (CKD-MBD). El objetivo primario de este estudio fue evaluar el efecto de la administración IV tres veces a la semana de la SEQ ID NO: 3 en  
40 el tratamiento de SHPT en sujetos de hemodiálisis con CKD-MBD según se evaluó mediante un cambio porcentual en la iPTH a partir del valor inicial durante el periodo de eficacia. Además, los objetivos secundarios fueron evaluar el cambio desde el valor inicial en cCa (calcio corregido) y fósforo en suero.

La dosis de partida de la SEQ ID NO: 3 fue de 5 mg. La dosis de la SEQ ID NO: 3 se valoró con respecto a la diana  
45 150 :5 300 pg/ml. Los sujetos se evaluaron para determinar el aumento en la dosis de la SEQ ID NO: 3 durante la Semana 5 y la Semana 9. Si el cCa más reciente del sujeto fue  $\geq 8,0$  mg/dl y no hubo un caso adverso en curso que evite un aumento de dosis, entonces, la dosis de la SEQ ID NO: 3 se ajustó como se indica a continuación: si la iPTH  $\leq 300$  pg/ml, entonces no hubo cambio en la dosis; si iPTH  $> 300$  pg/ml, entonces, la dosis se aumentó en 5 mg (es decir, de 5 mg a 10 mg) durante la Semana 5 o aumentó en 5 mg (es decir, iPTH  $\geq 300$  pg/ml y  $\leq 450$  pg/ml) o  
50 10 mg (iPTH  $> 450$  pg/ml) durante la Semana 9.

Treinta y dos sujetos (87 %) completaron el periodo de tratamiento de 12 semanas. Cinco sujetos (13/5 %) lo dejaron antes de terminar el periodo de tratamiento. De los 32 sujetos que completaron el periodo de tratamiento de 12 semanas, 30 sujetos ingresaron al estudio abierto de extensión y dos sujetos terminaron el periodo de seguimiento  
55 de 4 semanas.

El criterio de valoración primario fue el cambio porcentual del valor inicial en iPTH al final del periodo para evaluación de eficacia. El nivel de la iPTH inicial se definió como el promedio de tres resultados de iPTH obtenidos en 3 semanas de la primera dosis y antes de la primera dosis de la SEQ ID NO: 3. El periodo de evaluación de la eficacia

fue de 14 días antes y 3 días después de la última dosis de la SEQ ID NO: 3. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la proporción de sujetos con  $\geq 30\%$  de reducción en iPTH desde el valor inicial y la proporción de sujetos con iPTH  $\geq 300$  pg/ml durante el periodo para evaluación de eficacia. Además, se evaluaron el efecto de la SEQ ID NO: 3 sobre el cambio medio en el cCa y el fósforo.

5 En general, la iPTH de valor inicial medio fue 853,4 pg/ml. El tratamiento con la SEQ ID NO: 3 está asociado a una reducción media del 53 % a partir del valor inicial en iPTH al final del periodo de tratamiento (intervalo de confianza del 95 % (-60,8, -46,3). Los resultados fueron similares en los subgrupos de iPTH (valor inicial de iPTH  $\leq 700$  pg/ml o  $> 700$  pg/ml), lo que sugiere que la respuesta fue independiente de los valores de iPTH iniciales.

10 Al representarse gráficamente frente al tiempo, el tratamiento con la SEQ ID NO: 3 mostró una reducción progresiva y sostenida en la iPTH pre-diálisis durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. En un análisis secundario de pacientes que responden al tratamiento, el 89 % de los sujetos consiguió una reducción de  $\geq 30\%$  en la iPTH; la proporción fue sólo ligeramente menor entre los sujetos con una enfermedad grave (es decir, iPTH  $> 700$  pg/ml). En general, el 56 % de los sujetos consiguió una iPTH  $\leq 300$  pg/ml al final del periodo de tratamiento. Los niveles de calcio en suero se ajustaron para niveles de albúmina por debajo de 4,0 g/dl con la ecuación: calcio corregido (cCa) = (Ca medido en mg/dl) + [4-(albúmina en g/dl)] x 0,8. El cCa inicial medio fue 10,1 mg/dl y se redujo en un 15 % al final del periodo de tratamiento. Se observaron disminuciones más pronunciadas en el cCa en suero en sujetos con una enfermedad grave.

20 Se obtuvieron mediciones de fósforo en prediálisis en los días de evaluación especificados por el protocolo. En general, el fósforo inicial medio fue 5,7 mg/dl, teniendo el subgrupo de iPTH inicial más grave mayores niveles iniciales. Al final del periodo de tratamiento de eficacia, el cambio porcentual medio del valor inicial en el fósforo en suero fue de -10,5 %, con la mayor reducción experimentada en los sujetos con una enfermedad más grave (Tabla 3).

Tabla 3

Fósforo en suero (P) en mg/dl	iPTH $\leq 700$ N = 22	iPTH $> 700$ N = 15	Total N = 37
Valor inicial	5,1	6,5	5,7
EOT	4,7	5,5	5,0
Cambio porcentual medio (%)	-7,7	-14,5	-10,5
IC del 95 % del cambio porcentual medio	-17,7, 2,3	-23,4, -5,6	-17,2, -3,9

30 En general, con excepción del único cambio porcentual medio en fósforo en el subgrupo con menor iPTH, todos los análisis de criterios de valoración primarios y secundarios preespecificados mostraron reducciones significativas en iPTH, cCa y fósforo en ambos subgrupos.

#### LISTADO DE SECUENCIAS

35 <110> Karim, Felix Bell, Gregory

<120> Agentes terapéuticos para regular el fósforo en suero

<130> 63200.8021.W000

40

<140> Aún sin asignar

<141> Presentado junto con la presente

<150> US 61/494.874

45

<151> 2011-06-08

<160> 183

<170> PatentIn versión 3.4

50

<210> 1

<211> 7

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)...(7)  
 10 <223> Xaa = cualquier aminoácido como se define en la memoria descriptiva presentada junto con la presente

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

15 <210> 2  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 25 <221> VARIANT  
 <222> (1) .. (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 30 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 35 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<400> 2

40 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 3  
 <211> 7  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

50 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys

55 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 5 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Enlace disulfuro Cys-Cys a Cys  
  
 <220>  
 10 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
  
 <220>  
 15 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 20 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 3  
 25  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
  
 <210> 4  
 <211> 5  
 30 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 35  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 40  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 45  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(5)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 50  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (5)  
 <223> Amidación C-terminal  
 55  
 <400> 4

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- <210> 5
- <211> 6
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- <223> Péptido sintético
- 10 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)..(1)
- <223> Xaa = D-Cys
- 15 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Acetilación N-terminal
- 20 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (2)..(6)
- <223> Xaa = D-Arg
- 25 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (6)
- <223> Amidación C-terminal
- 30 <400> 5

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- 35 <210> 6
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- 40 <220>
- <223> Péptido sintético
  
- <220>
- <221> VARIANT
- 45 <222> (1)..(1)
- <223> Xaa = D-Cys
  
- <220>
- <221> MOD\_RES
- 50 <222> (1)..(1)
- <223> Acetilación N-terminal
  
- <220>
- <221> VARIANT
- 55 <222> (2)..(7)
- <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 5  
 <400> 6

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

10 <210> 7  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 20 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 30 <222> (2)..(8)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (8)  
 <223> Amidación C-terminal  
 <400> 7

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

40  
 <210> 8  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 45 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

50 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys

55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)

<223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT

5 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT

10 <222> (3)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES

15 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 8

	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
20	1				5		

<210> 9  
 <211> 7  
 <212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

30 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys

35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

40 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Xaa = D-Arg

45 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3)..(3)  
 <223> Xaa = D-Ala

50 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg

55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 9

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

5

<210> 10  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Péptido sintético

<220>

15

<221> VARIANT  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>

20

<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>

25

<221> VARIANT  
<222> (2), (3), (5)...(7)  
<223> Xaa = D-Arg

<220>

30

<221> VARIANT  
<222> (4)..(4)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>

35

<221> MOD\_RES  
<222> (7)  
<223> Amidación C-terminal

<400> 10

40

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 11

<211> 7

45

<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

50

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Cys

55

<220>  
<221> MOD\_RES



<222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 5 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(4), (6)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 10 <221> VARIANT  
 <222> (5)..(5)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 <400> 11

20 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 12  
 <211> 7

25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

30 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys

35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

40 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

45 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)..(6)  
 <223> Xaa = D-Ala

50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 12

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5

- <210> 13
- <211> 7
- <212> PRT
- 5 <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- <223> Péptido sintético
  
- 10 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)..(1)
- <223> Xaa = D-Cys
  
- 15 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Acetilación N-terminal
  
- 20 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (2)..(6)
- <223> Xaa = D-Arg
  
- 25 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (7)..(7)
- <223> Xaa = D-Ala
  
- 30 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (7)
- <223> Amidación C-terminal
  
- 35 <400> 13

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

- <210> 14
- 40 <211> 7
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- 45 <223> Péptido sintético
  
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)..(1)
- 50 <223> Xaa = D-Cys
  
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- 55 <223> Acetilación N-terminal
  
- <220>
- <221> VARIANT

<222> (2), (3), (5), (6)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 5 <221> VARIANT  
 <222> (4), (7)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 14  
 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 15  
 <211> 7  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético  
 25

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 30

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 35

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (4)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 40

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (5) (6), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 45

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 50

<400> 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

55 <210> 16  
 <211> 7  
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Cys

10 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

15 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (2), (5)  
<223> Xaa = D-Ala

20 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (3), (4), (6), (7)  
<223> Xaa = D-Arg

25 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)  
<223> Amidación C-terminal

30 <400> 16

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

35 <210> 17  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> VARIANT

45 <222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES

50 <222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>  
<221> VARIANT

55 <222> (2), (3), (6), (7)  
<223> Xaa = D-Arg

<220>

<221> VARIANT  
 <222> (4), (5)  
 <223> Xaa = D-Ala

5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 17

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 18  
 15 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 25 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (4), (6), (7)  
 35 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (5)  
 40 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 45 <223> Amidación C-terminal

<400> 18

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

50  
 <210> 19  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (7)  
 15 <223> Xaa = D-Ala  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3)..(6)  
 20 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 25 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 19  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
 30  
 <210> 20  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 40 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 50 <221> VARIANT  
 <222> (2), (4), (5), (6)  
 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 55 <221> VARIANT  
 <222> (3), (7)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 5  
 <400> 20  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
  
 <210> 21  
 10 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 15 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 25 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (4), (7)  
 30 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (5), (6)  
 35 <223> Xaa = D-Ala  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 40 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 21  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
  
 45  
 <210> 22  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 50  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 55 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(3)  
 10 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)...(7)  
 15 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 20 <223> Amidación C-terminal

<400> 22

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

25  
 <210> 23  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 35 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 45 <221> VARIANT  
 <222> (2), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 50 <221> VARIANT  
 <222> (3), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal



<400> 23

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

5 <210> 24  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> VARIANT

15 <222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES

20 <222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>  
<221> VARIANT

25 <222> (2), (5), (6), (7)  
<223> Xaa = D-Arg

<220>  
<221> VARIANT

30 <222> (3), (4)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> MOD\_RES

35 <222> (7)  
<223> Amidación C-terminal

<400> 24

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

40  
  
<210> 25  
<211> 7  
<212> PRT  
45 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

50 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)..(1)  
<223> Xaa = D-Cys

55 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)

<223> Acetilación N-terminal

<220>

<221> VARIANT

5 <222> (2), (3), (5), (7)

<223> Xaa = D-Arg

<220>

<221> VARIANT

10 <222> (4), (6)

<223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

15 <222> (7)

<223> Amidación C-terminal

<400> 25

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20

1

5

<210> 26

<211> 7

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

30 <220>

<221> VARIANT

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = D-Cys

35 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Acetilación N-terminal

40 <220>

<221> VARIANT

<222> (2), (6)

<223> Xaa = D-Ala

45 <220>

<221> VARIANT

<222> (3), (4), (5), (7)

<223> Xaa = D-Arg

50 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)

<223> Amidación C-terminal

55 <400> 26

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 27  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 10 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 20 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Cys-Cys enlace disulfuro a Cys  
  
 <220>  
 25 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
  
 <220>  
 30 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 27  
 40  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
  
 <210> 28  
 <211> 7  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 50  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 55  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)

<223> Acetilación N-terminal

<220>

<221> DISULFID

5 <222> (1)..(1)

<223> Cys-Cys enlace disulfuro a Cys

<220>

<221> VARIANT

10 <222> (2), (3), (5), (7)

<223> Xaa = D-Arg

<220>

<221> VARIANT

15 <222> (4), (6)

<223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

20 <222> (7)

<223> Amidación C-terminal

<400> 28

25

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 29

<211> 6

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

35 <220>

<221> VARIANT

<222> (1), (5)

<223> Xaa = D-Ala

40 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Acetilación N-terminal

45 <220>

<221> VARIANT

<222> (2), (3), (4), (6)

<223> Xaa = D-Arg

50 <220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)

<223> Amidación C-terminal

55 <400> 29

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- <210> 30  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 5 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <223> Péptido sintético
- 10 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = bAla
- 15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal
- 20 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Cys
- 25 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3)..(8)  
 <223> Xaa = D-Arg
- 30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (8)  
 <223> Amidación C-terminal
- 35 <400> 30

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

- 40 <210> 31  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- 45 <220>  
 <223> Péptido sintético
- <220>  
 50 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = Ácido 3-mercaptopropiónico
- <220>  
 55 <221> VARIANT  
 <222> (2)..(7)  
 <223> Xaa = D-Arg
- <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 31

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 32  
 10 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> Xaa = D-Homocisteína

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 25 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)..(7)  
 30 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 35 <223> Amidación C-terminal

<400> 32

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

40  
 <210> 33  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> Xaa = D-penicilamina

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 5  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 10  
 <400> 33

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

15 <210> 34  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 20 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)..(1)  
 25 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 35 <223> Cys-Cys enlace disulfuro intercatenario

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 40 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 45 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 50 <223> Amidación C-terminal  
 <400> 34

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

55  
 <210> 35  
 <211> 7

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 15 <223> Cys-Cys enlace disulfuro a Cys

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 20 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 25 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 30 <223> Amidación C-terminal

<400> 35

Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

35  
 <210> 36  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 45 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 55 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Cys-Cys enlace disulfuro a Cys



<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 10  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 15  
 <400> 36

Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

20 <210> 37  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 30 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> DISULFID  
 40 <222> (1)..(1)  
 <223> Cys-Cys enlace disulfuro a Cys  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 <400> 37

Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 38  
 5 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 10 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 15 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 25 <223> Cys-Cys enlace disulfuro a Cys

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 30 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (7)  
 35 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 40 <223> Amidación C-terminal

<400> 38

Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa  
 1 5

45  
 <210> 39  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 55 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Cys-Cys enlace disulfuro a Cys

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 15 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 20 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 25 <223> Amidación C-terminal

<400> 39

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ala Xaa  
 1 5

30  
 <210> 40  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 40 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 50 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Cys-Cys enlace disulfuro a Cys

<220>  
 55 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (6)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 5  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 10  
 <400> 40

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg  
 1 5

15 <210> 41  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 25 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(9)  
 35 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 40 <223> Amidación C-terminal  
 <400> 41

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

45  
 <210> 42  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 55 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 10 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 15 <223> Amidación C-terminal

<400> 42

Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Gly Xaa  
 1 5

20  
 <210> 43  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 30 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 40 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 45 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 43  
 50

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Ala Xaa  
 1 5

<210> 44  
 <211> 7  
 55 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
5 <221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>  
10 <221> VARIANT  
<222> (4)  
<223> Xaa = D-Arg

<220>  
15 <221> VARIANT  
<222> (2), (6)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
20 <221> MOD\_RES  
<222> (7)  
<223> Amidación C-terminal  
<400> 44

25 Cys Xaa Arg Xaa Arg Xaa Arg  
1 5

<210> 45  
<211> 9  
<212> PRT  
30 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 45

35 Cys His Asp Ala Pro Ile Gly Tyr Asp  
1 5

<210> 46  
<211> 9  
40 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético  
45 <400> 46

Cys Pro Asp Tyr His Asp Ala Gly Ile  
1 5

<210> 47  
50 <211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
55 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 5  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> Amidación C-terminal  
 10  
 <400> 47  
  

Cys	Tyr	Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
1				5					10		

  
 15 <210> 48  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 20 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (11)..(11)  
 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 48  
  

Tyr	Gly	Arg	Lys	Lys	Arg	Arg	Gln	Arg	Arg	Arg
1			5					10		

  
 35  
 <210> 49  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 45 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
  
 50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 55 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (4), (5)

<223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 5 <222> (3), (6), (7), (8)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 10 <222> (8)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 49

15 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 50  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 20 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

25 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

35 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Tyr

40 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3)  
 <223> Xaa = D-Gly

45 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4), (7), (8), (10), (11), (12)  
 <223> Xaa = D-Arg

50 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (5), (6)  
 <223> Xaa = D-Lys

55 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (9)  
 <223> Xaa = D-Gln



<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)  
 5 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 50  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5 10  
 10  
 <210> 51  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 15  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 20 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 25 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 30 <221> VARIANT  
 <222> (2)..(7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 51  
 40  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
  
 <210> 52  
 <211> 7  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 50  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 55  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 5 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
  
 <220>  
 10 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 52  
 20  
  

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5		

  
 <210> 53  
 <211> 7  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 30  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 35  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 40  
 <220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Cys-Cys disulfuro enlazado a glutatión  
 45  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 50  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 55  
 <400> 53

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 54  
<211> 7  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

10 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

15 <220>  
<221> DISULFID  
<222> (1)..(1)  
<223> Cys-Cys disulfuro enlazado a glutatión

20 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (2)...(7)  
<223> Xaa = D-Arg

25 <400> 54

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

30 <210> 55  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> VARIANT  
40 <222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES  
45 <222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>  
<221> DISULFID  
50 <222> (1)..(1)  
<223> Cys-Cys disulfuro enlazado a glutatión acetilado

<220>  
<221> VARIANT  
55 <222> (2), (6)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

5

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

10

<400> 55

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

15 <210> 56  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 25 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> DISULFID  
 35 <222> (1)..(1)  
 <223> Cys-Cys disulfuro enlazado a ácido 3-mercaptopropiónico

<220>  
 <221> VARIANT  
 40 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 56

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

55

<210> 57

<211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

5 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT

10 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES

15 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> DISULFID

20 <222> (1)..(1)  
 <223> Cys-Cys disulfuro enlazado a polietilenglicol

<220>  
 <221> VARIANT

25 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT

30 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES

35 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 57

40 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 58  
 <211> 7

45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

50 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 5 <223> Cys-Cys disulfuro enlazado a polietilenglicol

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 10 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(7)  
 15 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 20 <223> Amidación C-terminal

<400> 58

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

25  
 <210> 59  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 35 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 40 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 45 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Cys-Cys disulfuro enlazado a polietilenglicol

<220>  
 50 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 59

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

5 <210> 60  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> VARIANT

15 <222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES

20 <222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>  
<221> DISULFID

25 <222> (1)..(1)  
<223> Cys-Cys disulfuro enlazado a Cys

<220>  
<221> VARIANT

30 <222> (2), (6)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> VARIANT

35 <222> (3), (4), (5), (7)  
<223> Xaa = D-Arg

<220>  
<221> MOD\_RES

40 <222> (7)  
<223> Amidación C-terminal

<400> 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

45  
  
<210> 61  
<211> 8  
<212> PRT  
50 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

55 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)

<223> Xaa = bAla

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 10 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> DISULFID  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> Cys-Cys disulfuro enlazado a Cys

<220>  
 <221> VARIANT  
 20 <222> (3), (7)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 25 <222> (4), (5), (6), (8)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 30 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 61

	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>	<b>Xaa</b>
35	1			5				

<210> 62  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

45 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = bAla

50 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Cys

55 <220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (2)..(2)  
 <223> Cys-Cys disulfuro enlazado a Cys



<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (7)  
 5 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4), (5), (6), (8)  
 10 <223> Xaa = D-Arg

<400> 62

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

15 <210> 63  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 25 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 30 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 35 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<400> 63

40 Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Gly Xaa  
 1 5

<210> 64  
 <211> 7  
 45 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

50 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

55 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 5 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<400> 64  
 10

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Ala Xaa  
 1 5

<210> 65  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético  
 20

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 25

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 30

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Val  
 35

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 40

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 45

<400> 65

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

50 <210> 66  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 5  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Val  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 20  
 <400> 66

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

25 <210> 67  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 35 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (2)..(7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 <400> 67

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

55 <210> 68  
 <211> 7

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 10 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 15 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 20 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 25 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 30 <223> Xaa = D-Glu

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 35 <223> Amidación C-terminal

<400> 68

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

40  
 <210> 69  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 50 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Glu  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 15  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 20  
 <400> 69

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

25 <210> 70  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 35 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (3), (4), (5)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (7)  
 <223> Xaa = D-Lys  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 70

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 71  
 10 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 20 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 25 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 30 <223> Xaa = D-Glu

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 35 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 40 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 45 <223> Amidación C-terminal

<400> 71

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

50  
 <210> 72  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 5 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 15 <223> Xaa = D-Ala  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3)  
 20 <223> Xaa = D-Lys  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4), (5), (7)  
 25 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 30 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 72  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
 35  
 <210> 73  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 45 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 55 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Lys  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 10  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 15  
 <400> 73

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

20 1 5

<210> 74  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 25 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

30 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

40 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

45 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

50 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

55 <400> 74

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5



<210> 75  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 15 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 75  
 20

Cys Ala Arg Arg Arg Ala Arg  
 1 5

<210> 76  
 <211> 9  
 25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 30  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 35  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 40  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 45  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)...(9)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 50  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)  
 <223> Amidación C-terminal  
 55  
 <400> 76

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

- <210> 77
- <211> 10
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- <223> Péptido sintético
- 10 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys
  
- 15 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Acetilación N-terminal
  
- 20 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (2), (3), (4)
- <223> Xaa = D-Ala
  
- 25 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (5)...(10)
- <223> Xaa = D-Arg
  
- 30 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (10)
- <223> Amidación C-terminal
  
- 35 <400> 77

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

- <210> 78
- 40 <211> 9
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- <223> Péptido sintético
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys
- 50 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Acetilación N-terminal
- 55 <220>
- <221> VARIANT

<222> (2), (4), (6), (8)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 5 <221> VARIANT  
 <222> (3), (5), (7), (9)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 78  
 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 79  
 <211> 9  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético  
 25 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

30 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

35 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6), (8)  
 <223> Xaa = D-Ala

40 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7), (9)  
 <223> Xaa = D-Arg

45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (9)  
 <223> Amidación C-terminal

50 <400> 79

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 80  
 55 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

5 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

10 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg

15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 <400> 80

20
 

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5		

<210> 81  
 <211> 7

25 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

30
 

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5		

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

35
 

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5		

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

40
 

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5		

<220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Cys-Cys enlace intercatenario con benzoílo

45
 

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5		

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg

50
 

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5		

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

55
 

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5		

<400> 81

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 82  
<211> 7  
5 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

10 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

15 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

20 <220>  
<221> DISULFID  
<222> (1)..(1)  
<223> Cys-Cys enlace intercatenario con acetilo

25 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (2)..(7)  
<223> Xaa = D-Arg

30 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)  
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 82

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

40 <210> 83  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> VARIANT  
50 <222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES  
55 <222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Phe  
 15  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 20  
 <400> 83

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

25 <210> 84  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 35 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 55 <223> Xaa = D-Ile  
 <220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 84

5

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 85

<211> 7

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)

<223> Xaa = D-Cys

20

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

<223> Acetilación N-terminal

25

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)

<223> Xaa = D-Ala

30

<220>

<221> VARIANT

<222> (3), (4), (5), (7)

<223> Xaa = D-Arg

35

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)

<223> Xaa = D-Leu

40

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)

<223> Amidación C-terminal

45

<400> 85

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

50 <210> 86

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 5  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 20  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (5)  
 <223> Xaa = D-Lys  
 25  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 30  
 <400> 86

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

35 <210> 87  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 45 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 50 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 55 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>  
 <221> VARIANT



<222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 5 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Val  
  
 <220>  
 10 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 87  
 15  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
  
 <210> 88  
 <211> 7  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 25  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 30  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 35  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 40  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 45  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Pro  
 50  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 55  
 <400> 88

ES 2 607 986 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- <210> 89
- <211> 7
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- <223> Péptido sintético
- 10 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys
- 15 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Acetilación N-terminal
- 20 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (2)
- <223> Xaa = D-Ala
- 25 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (3), (4), (5), (7)
- <223> Xaa = D-Arg
- 30 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (6)
- <223> Xaa = D-His
- 35 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (7)
- <223> Amidación C-terminal
- 40 <400> 89

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- 45 <210> 90
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 50 <223> Péptido sintético
  
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)
- 55 <223> Xaa = D-Cys
  
- <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

5 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Ala

10 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

15 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Gln

20 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

25 <400> 90

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 91

30 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Péptido sintético

<220>

<221> VARIANT  
 <222> (1)

40 <223> Xaa = D-Cys

<220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)

45 <223> Acetilación N-terminal

<220>

<221> VARIANT  
 <222> (2)

50 <223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)

55 <223> Xaa = D-Arg

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)  
 <223> Xaa = D-Thr

<220>  
 5 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 91  
 10

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 92  
 <211> 7  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético  
 20

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 25

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 30

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 35

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 40

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ser  
 45

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 50

<400> 92

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

55 <210> 93  
 <211> 7  
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

10 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

15 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (2)  
<223> Xaa = D-Ala

20 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (3), (4), (5), (7)  
<223> Xaa = D-Arg

25 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)  
<223> Amidación C-terminal

30 <400> 93

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa  
1 5

35 <210> 94  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

40 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> VARIANT

45 <222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES

50 <222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>  
<221> VARIANT

55 <222> (2)  
<223> Xaa = D-Gle

<220>

<221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

5 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 94

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 95  
 20 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 25 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 30 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 35 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 40 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 45 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 50 <223> Amidación C-terminal

<400> 95

Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

55  
 <210> 96  
 <211> 7

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 10 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 15 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 20 <223> Xaa = D-Ile

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 25 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 30 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 35 <223> Amidación C-terminal

<400> 96

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

40  
 <210> 97  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>

<221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Pro

5 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

10 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

20 <400> 97

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 98

25 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 30 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

35 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

40 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Leu

45 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

50 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

55 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)



<223> Amidación C-terminal

<400> 98

5 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 99

10 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Péptido sintético

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)

20 <223> Xaa = D-Cys

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (1)..(1)

25 <223> Acetilación N-terminal

<220>

<221> VARIANT

<222> (2)

30 <223> Xaa = D-Gln

<220>

<221> VARIANT

<222> (3), (4), (5), (7)

35 <223> Xaa = D-Arg

<220>

<221> VARIANT

<222> (6)

40 <223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (7)

45 <223> Amidación C-terminal

<400> 99

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

50

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55

<220>

<223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 5  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Thr  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 20  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 25  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 30  
 <400> 100

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

35 <210> 101  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Val  
 <220>

<221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

5 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 101

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 102  
 20 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 25 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 30 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 35 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 40 <223> Xaa = D-Ser

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 45 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 50 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 55 <223> Amidación C-terminal

<400> 102

# ES 2 607 986 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- <210> 103
- <211> 7
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- <223> Péptido sintético
- 10 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys
- 15 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Acetilación N-terminal
- 20 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (2)
- <223> Xaa = D-His
- 25 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (3), (4), (5), (7)
- <223> Xaa = D-Arg
- 30 <220>
- <221> VARIANT
- <222> (6)
- <223> Xaa = D-Ala
- 35 <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (7)
- <223> Amidación C-terminal
- 40 <400> 103

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- 45 <210> 104
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- 50 <220>
- <223> Péptido sintético
  
- <220>
- <221> VARIANT
- 55 <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Phe  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 20  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 25  
 <400> 104

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

30 <210> 105  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 40 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 105

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 106  
 10 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 20 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 25 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 30 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 35 <223> Xaa = D-Pro

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 40 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 45 <223> Amidación C-terminal

<400> 106

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

50  
 <210> 107  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 5 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 15 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 20 <223> Xaa = D-Glu  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 25 <223> Xaa = D-Ala  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 30 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 107

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

35  
 <210> 108  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 45 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 55 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Thr  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 10  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 15  
 <400> 108

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

20 <210> 109  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 30 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 35 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 40 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-His  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 55 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 <400> 109



# ES 2 607 986 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- <210> 110
- 5 <211> 7
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- 10 <223> Péptido sintético
  
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)
- 15 <223> Xaa = D-Cys
  
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- 20 <223> Acetilación N-terminal
  
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (2), (3), (5), (7)
- 25 <223> Xaa = D-Arg
  
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (4)
- 30 <223> Xaa = D-Phe
  
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (6)
- 35 <223> Xaa = D-Ala
  
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (7)
- 40 <223> Amidación C-terminal
  
- <400> 110

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- 45
- <210> 111
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 50
- <220>
- <223> Péptido sintético
  
- <220>
- 55 <221> VARIANT
- <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Ser  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 20  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 25  
 <400> 111

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

30 <210> 112  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 40 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Gln

<220>

<221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 112

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 113  
 15 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 25 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 35 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 40 <223> Xaa = D-Val

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 45 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 50 <223> Amidación C-terminal

<400> 113

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

55  
 <210> 114  
 <211> 7

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 10 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 15 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 20 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 25 <223> Xaa = D-Leu

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 30 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 35 <223> Amidación C-terminal

<400> 114

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

40  
 <210> 115  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 50 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Ile  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 15  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 20  
 <400> 115

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

25 <210> 116  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 35 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (4)  
 <223> Xaa = N-metilglicina (sarcosina)  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 116

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 117  
 10 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

20  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

25  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Ala

30  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

35  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = N-metilglicina (sarcosina)

40  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

45  
 <400> 117

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

50 <210> 118  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 5  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = N-metilalanina (Nma)  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 20  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 25  
 <400> 118

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

30 <210> 119  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 40 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>

<221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = N-metilalanina (Nma)

5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 119

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 120  
 15 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

30 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = Ácido 2-aminoisobutírico (Aib)

35 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

45 <400> 120

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

50 <210> 121  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Péptido sintético



<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 5  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 <223> Xaa = N-metilalanina (Nma)  
 20  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 25  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 30  
 <400> 121

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

35 <210> 122  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>

<221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

5 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = N-metilalanina (Nma)

10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 122

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 123  
 20 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 25 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 30 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 35 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 40 <223> Xaa = Ácido 2-aminoisobutírico (Aib)

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 45 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 50 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 55 <223> Amidación C-terminal

<400> 123

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- <210> 124
- <211> 7
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- <223> Péptido sintético
- 10
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys
- 15
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Acetilación N-terminal
- 20
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (2)
- <223> Xaa = D-Ala
- 25
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (3), (4), (5), (7)
- <223> Xaa = D-Arg
- 30
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (6)
- <223> Xaa = Ácido 2-aminoisobutírico (Aib)
- 35
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (7)
- <223> Amidación C-terminal
- 40
- <400> 124

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- 45 <210> 125
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- 50 <220>
- <223> Péptido sintético
  
- <220>
- <221> VARIANT
- 55 <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = N-metilglicina (sarcosina)  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 15  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 20  
 <400> 125

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

25 <210> 126  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 30 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 35 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 40 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (6)  
 <223> Xaa = N-metilglicina (sarcosina)  
 <220>

<221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

5 <400> 126

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 127  
 10 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 15 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 20 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 25 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 30 <223> Xaa = N-metilalanina (Nma)

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 35 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 40 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 45 <223> Amidación C-terminal

<400> 127

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

50  
 <210> 128  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 5 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 10 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 15 <223> Xaa = N-metilglicina (sarcosina)

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 20 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 25 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 30 <223> Amidación C-terminal

<400> 128

	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
	1				5		

35  
 <210> 129  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>

<221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

5 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = Norleucina (NLeu)

10 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

15 <400> 129

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 130  
 20 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 25 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 30 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 35 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 40 <223> Xaa = D-Norleucina (dNLeu)

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 45 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 50 <223> Amidación C-terminal

<400> 130

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

55  
 <210> 131  
 <211> 7

<212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 5 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 10 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 15 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)  
 20 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 25 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 30 <223> Xaa = D-Norvalina (dNval)

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 35 <223> Amidación C-terminal

<400> 131

40

<210> 132  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45

<220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 50 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5



<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Norvalina (dNval)

5

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

10

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

15

<400> 132

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

20 <210> 133  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT

30 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES

35 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT

40 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 <220>

<221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)

45 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT

50 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Norleucina (dNLeu)

<220>  
 <221> MOD\_RES

55 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 133

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- <210> 134
- <211> 7
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- <220>
- <223> Péptido sintético
- 10
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys
- 15
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (1)..(1)
- <223> Acetilación N-terminal
- 20
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (2)
- <223> Xaa = D-Norleucina (dNLeu)
- 25
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (3), (4), (5), (7)
- <223> Xaa = D-Arg
- 30
- <220>
- <221> VARIANT
- <222> (6)
- <223> Xaa = D-Ala
- 35
- <220>
- <221> MOD\_RES
- <222> (7)
- <223> Amidación C-terminal
- 40
- <400> 134

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

- 45 <210> 135
- <211> 7
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
  
- 50 <220>
- <223> Péptido sintético
  
- <220>
- <221> VARIANT
- 55 <222> (1)
- <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 5  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 10  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Norvalina (dNVal)  
 20  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 25  
 <400> 135

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

30 <210> 136  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 40 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 45 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 50 <222> (2)  
 <223> Xaa = D-Norvalina (dNVal)  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 55 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 <220>

<221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 136

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 137  
 15 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 25 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 30 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 35 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 40 <223> Xaa = D-Norvalina (dNVal)

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 45 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 50 <223> Amidación C-terminal

<400> 137

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

55  
 <210> 138  
 <211> 7  
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

10 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

15 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (2), (3), (5), (7)  
<223> Xaa = D-Arg

20 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (4)  
<223> Xaa = D-Norleucina (dNLeu)

25 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (6)  
<223> Xaa = D-Ala

30 <220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)  
<223> Amidación C-terminal

35 <400> 138

**Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**  
**1 5**

40 <210> 139  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> VARIANT

50 <222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES

55 <222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>

<221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Enlace con D-homocisteína (dHcy)

5 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

10 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

15 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

20 <400> 139

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 140

25 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 30 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 35 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 40 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 45 <223> Enlace con ácido 3-mercaptopropiónico (Mpa)

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 50 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 55 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES

<222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 140  
 5

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 141  
 <211> 7

10 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

15

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

20

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

25

<220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Enlace con L-cisteína acetilada

30

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

35

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

40

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

45

<400> 141

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

50 <210> 142  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

55 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 5  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 10  
 <220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Enlace con D-cisteína  
 15  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala  
 20  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
 25  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal  
 30  
 <400> 142

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

35 <210> 143  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 45 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 50 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
 <220>  
 <221> DISULFID  
 55 <222> (1)..(1)  
 <223> Enlace con polietilenglicol  
 <220>



<221> VARIANT  
 <222> (2)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg

5 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

10 <400> 143

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 144  
 15 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 20 <223> Péptido sintético  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

25 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

30 <220>  
 <221> DISULFID  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Enlace con polietilenglicol

35 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)...(7)  
 <223> Xaa = D-Arg

40 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

45 <400> 144

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 145  
 50 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 55 <223> Péptido sintético

<400> 145

Cys Glu Glu Glu Glu Glu Glu  
 1 5

<210> 146  
 5 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 10 <223> Péptido sintético

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 15 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 20 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2)..(5)  
 25 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6), (7)  
 30 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 35 <223> Amidación C-terminal

<400> 146

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

40  
 <210> 147  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 50 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 5 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5), (7)  
 10 <223> Xaa = D-Lys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 15 <223> Amidación C-terminal

<400> 147

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

20  
 <210> 148  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

<220>  
 30 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

<220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 40 <221> VARIANT  
 <222> (2), (4), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 45 <221> VARIANT  
 <222> (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 50 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 148  
 55

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5



<220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 5 <223> Xaa = D-Ala  
  
 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 10 <223> Xaa = D-Gln  
  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 15 <223> Amidación C-terminal  
  
 <400> 150  
  
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5  
 20  
 <210> 151  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 25  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <220>  
 30 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys  
  
 <220>  
 35 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal  
  
 <220>  
 40 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (5), (7)  
 <223> Xaa = D-Arg  
  
 <220>  
 45 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Ala  
  
 <220>  
 50 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-His  
  
 <220>  
 55 <221> MOD\_RES  
 <222> (7)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 151

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

5 <210> 152  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
<221> VARIANT

15 <222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
<221> MOD\_RES

20 <222> (1)..(1)  
<223> Acetilación N-terminal

<220>  
<221> VARIANT

25 <222> (2), (3), (5), (7)  
<223> Xaa = D-Arg

<220>  
<221> VARIANT

30 <222> (4)  
<223> Xaa = D-Ala

<220>  
<221> VARIANT

35 <222> (6)  
<223> Xaa = D-Ile

<220>  
<221> MOD\_RES

40 <222> (7)  
<223> Amidación C-terminal

<400> 152

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

45  
<210> 153  
<211> 6  
<212> PRT  
50 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

55 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)

<223> Xaa = D-Cys

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 5 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

<220>  
 <221> VARIANT  
 10 <222> (2), (5)  
 <223> Xaa = D-Ala

<220>  
 <221> DISULFID  
 15 <222> (2)..(2)  
 <223> Enlace con ácido 1,3-diaminopropiónico (DAP)

<220>  
 <221> VARIANT  
 20 <222> (3), (4), (6)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 25 <222> (6)  
 <223> Amidación C-terminal

<400> 153

30 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 154  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 35 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Péptido sintético

40 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

45 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> Acetilación N-terminal

50 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

55 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (5)  
 <223> Xaa = D-Homoarginina





<220>  
<223> Péptido sintético

<220>  
5 <221> VARIANT  
<222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>  
10 <221> VARIANT  
<222> (2)  
<223> Xaa = un residuo aminoacídico no catiónico

<220>  
15 <221> VARIANT  
<222> (3), (4), (7)  
<223> Xaa = cualquier residuo aminoacídico

<220>  
20 <221> VARIANT  
<222> (5)  
<223> Xaa = D-Arg, L-Arg, D-Lys o L-Lys

<220>  
<221> VARIANT  
25 <222> (6)  
<223> Xaa = un residuo aminoacídico no catiónico

<400> 156

	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
30							
	1			5			

<210> 157  
<211> 7  
<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

40 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

45 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (2), (3), (4)  
<223> Xaa = cualquier residuo aminoacídico

50 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (5), (7)  
<223> Xaa = cualquier residuo aminoacídico catiónico

55 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (6)  
<223> Xaa = un residuo aminoacídico no catiónico

<400> 157

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

5

<210> 158  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Péptido sintético

<220>

15 <221> VARIANT  
<222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

<220>

20 <221> VARIANT  
<222> (2), (6)  
<223> Xaa = un residuo aminoacídico no catiónico

<220>

25 <221> VARIANT  
<222> (3), (4), (7)  
<223> Xaa = cualquier residuo aminoacídico

<220>

30 <221> VARIANT  
<222> (5)  
<223> Xaa = D-Arg, L-Arg, D-Lys o L-Lys

<400> 158

35

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 159

<211> 7

40 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

45

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

50

<220>  
<221> VARIANT  
<222> (2)  
<223> Xaa = D-Ala

55

<220>  
<221> VARIANT

<222> (3), (4), (7)  
 <223> Xaa = cualquier residuo aminoacídico catiónico

<220>  
 5 <221> VARIANT  
 <222> (5)  
 <223> Xaa = D-Arg

<220>  
 10 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

<400> 159  
 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 160  
 <211> 7  
 20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Péptido sintético

25 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = D-Cys

30 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (2), (3), (7)  
 <223> Xaa = cualquier residuo aminoacídico catiónico

35 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (4)  
 <223> Xaa = D-Ala

40 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (5)  
 <223> Xaa = D-Arg

45 <220>  
 <221> VARIANT  
 <222> (6)  
 <223> Xaa = D-Ala

50 <400> 160

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 161  
 55 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

5 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (1)  
<223> Xaa = D-Cys

10 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (2)  
<223> Xaa = D-Ala

15 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (3), (4), (7)  
<223> Xaa = cualquier aminoácido

20 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (5)  
<223> Xaa = D-Arg

25 <220>  
<221> VARIANT  
<222> (6)  
<223> Xaa = D-Ala

30 <400> 161

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5

<210> 162

35 <211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>  
<223> Péptido sintético

40  
<400> 162

His Asp Ala Pro Ile Gly Tyr Asp  
1 5

45 <210> 163  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

50 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 163

Cys His Asp Ala Pro Ile Gly Tyr Asp  
1 5

55

<210> 164  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <400> 164  
 10  
           Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg  
           1                  5                          10  
  
 <210> 165  
 <211> 12  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 20  
 <400> 165  
           Cys Tyr Gly Arg Lys Lys Arg Arg Gln Arg Arg Arg  
           1                  5                          10  
  
 <210> 166  
 25 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 30 <223> Péptido sintético  
  
 <400> 166  
  
           Cys Ser Phe Asn Ser Tyr Glu Leu Gly Ser Leu  
           1                  5                          10  
 35  
 <210> 167  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 40  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <400> 167  
 45  
           Cys Pro Asp Tyr His Asp Ala Gly Ile  
           1                  5  
  
 <210> 168  
 <211> 9  
 50 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 55

<400> 168

Cys Glu Ala Val Ser Leu Lys Pro Thr  
1 5

5 <210> 169  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Péptido sintético

<400> 169

Glu Ser Val Ser Leu Lys Pro Thr  
1 5

15  
<210> 170  
<211> 14  
<212> PRT  
20 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Péptido sintético

25 <400> 170

Cys Arg Phe Ala Arg Lys Gly Ala Leu Arg Gln Lys Asn Val  
1 5 10

<210> 171  
30 <211> 6  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
35 <223> Péptido sintético

<400> 171

Tyr Gly Arg Lys Lys Arg  
1 5

40  
<210> 172  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45  
<220>  
<223> Péptido sintético  
<400> 172  
Cys Tyr Gly Arg Lys Lys Arg  
1 5

50 <210> 173  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial  
<220>

<223> Péptido sintético

<400> 173

5 Tyr Gly Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg  
1 5 10

<210> 174

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

15 <400> 174

Cys Tyr Gly Arg Arg Ala Arg Arg Arg Ala Arg Arg  
1 5 10

<210> 175

20 <211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido sintético

<400> 175

Cys Arg Arg Arg

1

30

<210> 176

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 176

40

Cys Arg Arg Arg Arg

1

5

<210> 177

<211> 8

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido sintético

50

<400> 177

Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg

1

5

<210> 178  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 5 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <400> 178  
 10 Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5  
  
 <210> 179  
 <211> 10  
 15 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
 20 <400> 179  
  
 Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5 10  
  
 25 <210> 180  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 30 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 <400> 180  
  
 Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5 10  
  
 35 <210> 181  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 40 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 <223> Péptido sintético  
  
 45 <400> 181  
  
 Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5 10  
  
 <210> 182  
 50 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
  
 <220>  
 55 <223> Péptido sintético



<400> 182

Cys Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg Arg  
 1 5 10

5

<210> 183  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Péptido sintético

<220>

15

<221> VARIANT  
 <222> (1)  
 <223> Xaa = L-Cys

<220>

20

<221> VARIANT  
 <222> (2), (6)  
 <223> Xaa = un residuo aminoacídico no catiónico

<220>

25

<221> VARIANT  
 <222> (3), (4), (7)  
 <223> Xaa = cualquier residuo aminoacídico

<220>

30

<221> VARIANT  
 <222> (5)  
 <223> Xaa = D-Arg, L-Arg, D-Lys o L-Lys

<400> 183

35

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
 1 5

### REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en el tratamiento de un trastorno mineral y óseo por enfermedad renal crónica (CKD-MBD) en un paciente que recibe hemodiálisis, comprendiendo la composición un compuesto que  
5 comprende  $\text{Ac-c(C)arrar-NH}_2$  (SEQ ID NO:3);  
donde el nivel de fosfato en suero del paciente se evalúa y se encuentra por encima del intervalo normal;  
donde la composición se administra dentro del periodo que comienza 15 minutos antes de la finalización de la hemodiálisis y que termina 3 horas después de la finalización de la hemodiálisis; donde el paciente ha sido diagnosticado con hiperfosfatemia; y donde dicha administración es eficaz para mantener un nivel de fósforo en  
10 suero post-hemodiálisis que sea menor que un nivel de fósforo en suero pre-hemodiálisis durante un periodo de al menos 6 horas después de la diálisis de tal forma que el fósforo en suero del paciente aumenta en menos del 10 % en las primeras 6 horas después de la diálisis.
2. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto comprende una  
15 sal farmacéuticamente aceptable de SEQ ID NO:3.
3. La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, donde la sal es una sal clorhidrato.
4. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el  
20 compuesto se administra durante el procedimiento de retrolavado al final de la diálisis.
5. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el paciente está siendo tratado con un agente de unión a fosfato.
- 25 6. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde dicha administración es eficaz para mantener un nivel de fósforo en suero post-hemodiálisis que es al menos un 10 % menor que un nivel de fósforo en suero pre-hemodiálisis durante un periodo interdialítico.
7. La composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el  
30 paciente está siendo tratado para hiperparatiroidismo secundario o hiperparatiroidismo primario.
8. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el paciente no está siendo tratado con un agente de unión a fosfato.

KAI-4169-002 % de cambio desde el valor inicial en PTH intacta

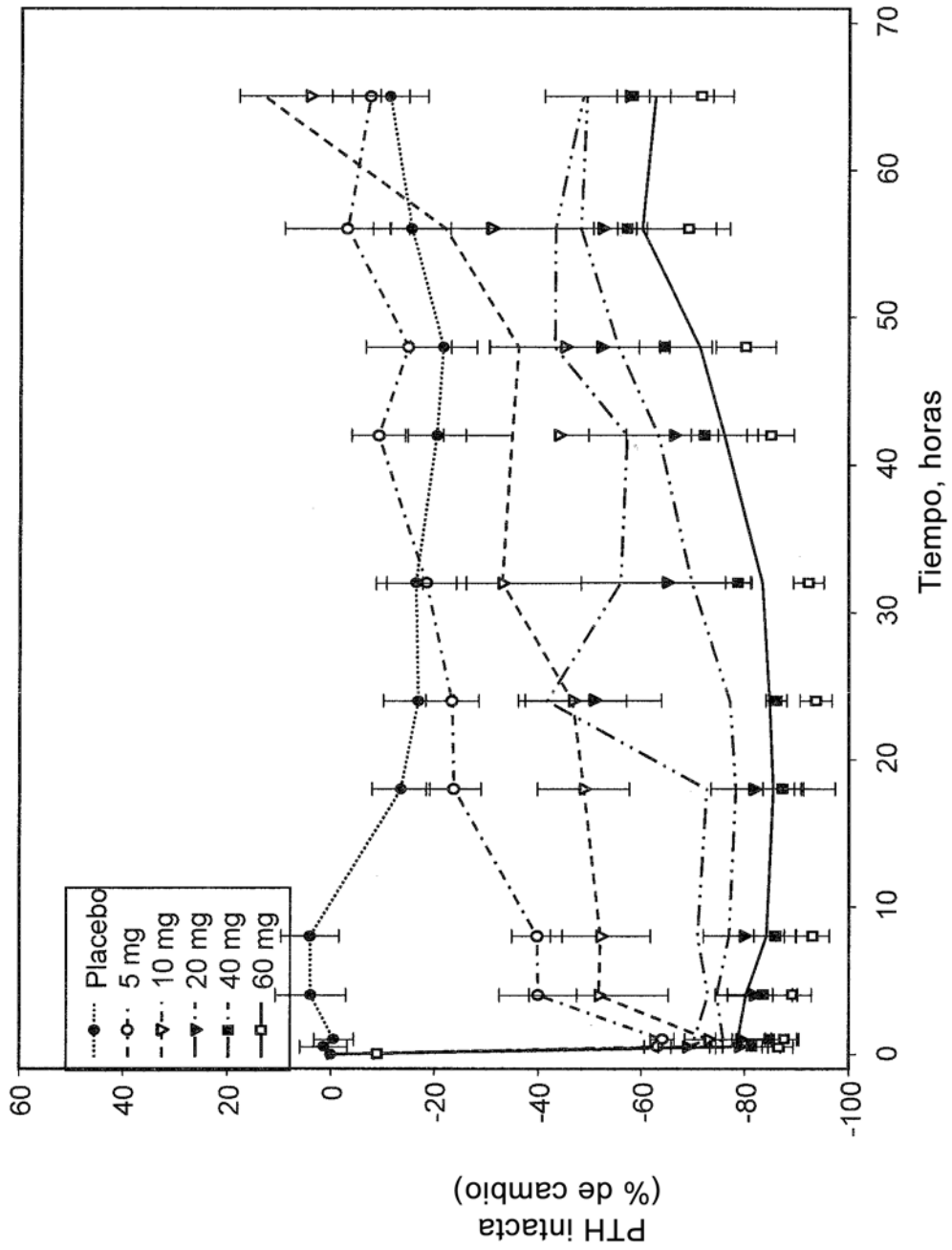


Fig. 1

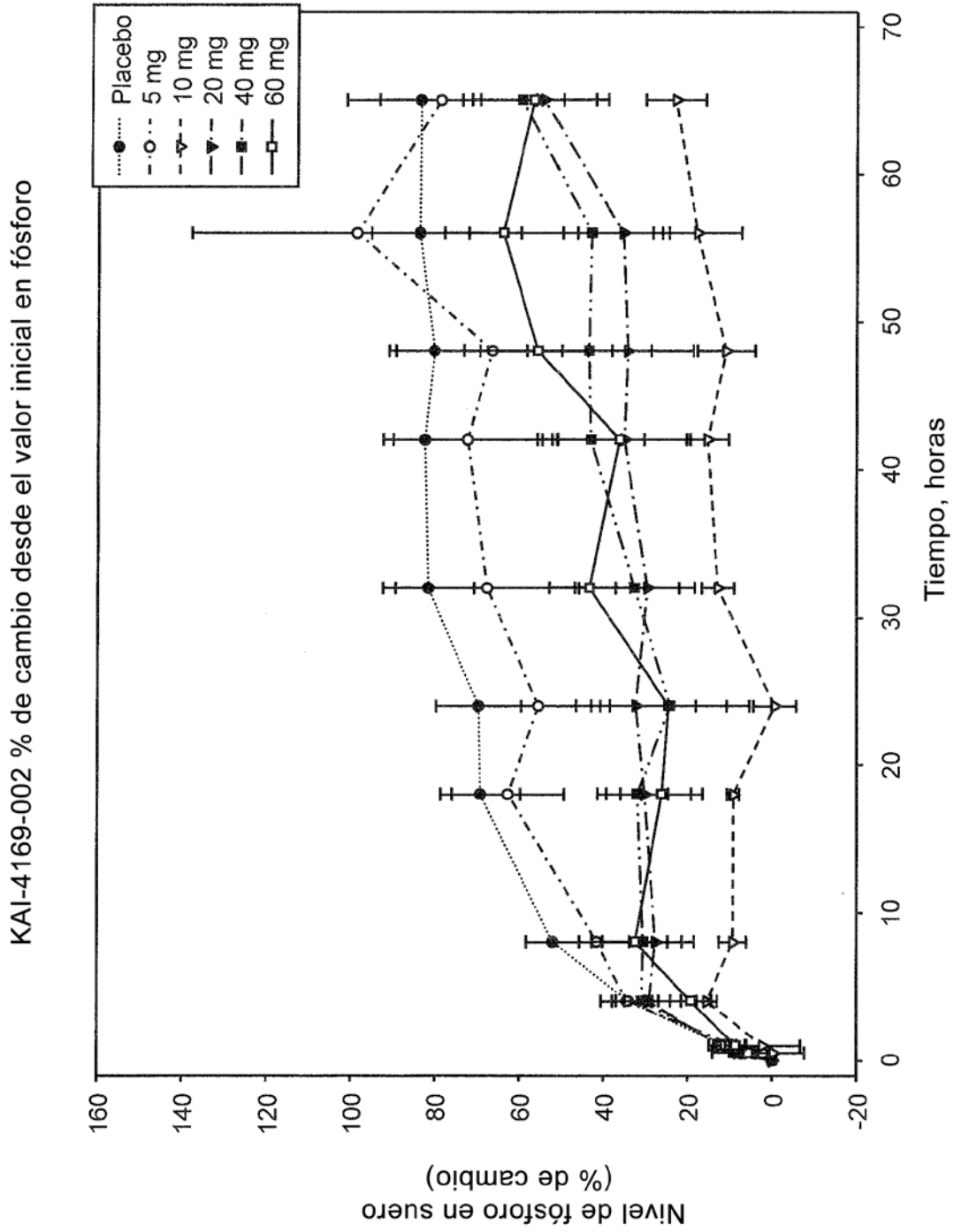


Fig. 2

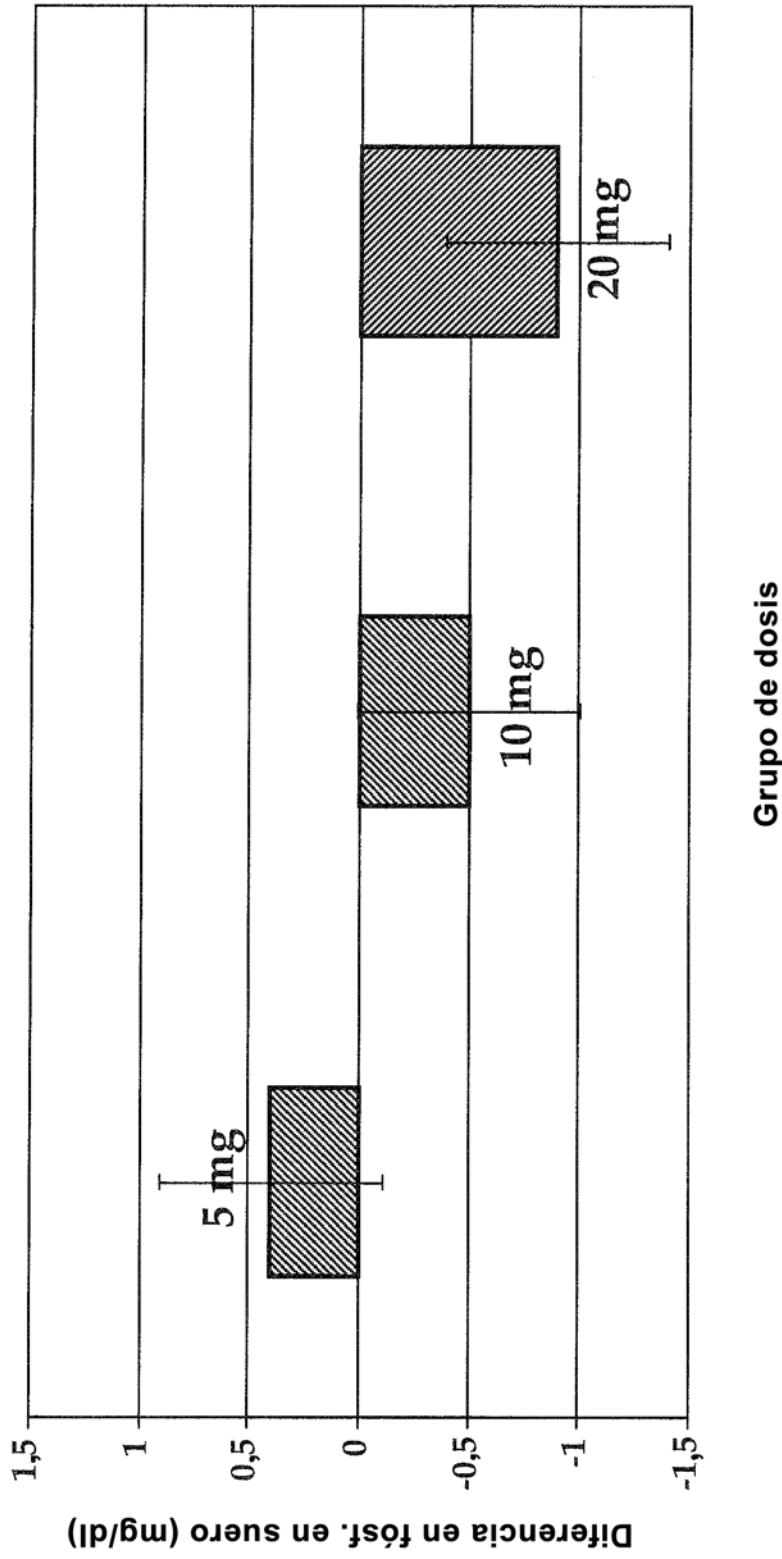


Fig. 3