(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 620 478**

(51) Int. CI.:

A61K 38/00 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
C07K 14/775 (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2010 E 15157397 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2939683**

(54) Título: **Miméticos de la apolipoproteína A-I**

(30) Prioridad:

16.02.2009 US 152966 P
16.02.2009 US 152962 P
16.02.2009 US 152960 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.06.2017

(73) Titular/es:

CERENIS THERAPEUTICS HOLDING SA (100.0%)
265 Rue de la Découverte
31670 Labege, FR

(72) Inventor/es:

DASSEUX, JEAN-LOUIS;
SCHWENDEMAN, ANNA SHENDEROVA y
ZHU, LINGYU

(74) Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

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

Miméticos de la apolipoproteína A-I

Campo de la invención

[0001] La presente invención proporciona péptidos, composiciones de los mismos, y procedimientos para tratar o prevenir la dislipidemia, una enfermedad cardiovascular, una disfunción endotelial, un trastorno macrovascular, o un trastorno microvascular.

Antecedentes de la invención

[0002] El colesterol que circula en el cuerpo humano es transportado por lipoproteínas del plasma, que son partículas de una composición compleja de lípidos y proteínas que transportan lípidos en la sangre. Los dos tipos de lipoproteínas plasmáticas que transportan colesterol son lipoproteínas de baja densidad (“LDL") y lipoproteínas de alta densidad ("HDL"). Se cree que las partículas de LDL son responsables de la liberación de colesterol desde el hígado (donde se sintetiza o se obtiene de fuentes dietéticas) a tejidos extrahepáticos en el cuerpo. Las partículas de HDL, por otra parte, se cree que ayudan en el transporte de colesterol desde los tejidos extrahepáticos hasta el hígado, donde el colesterol se cataboliza y elimina. Dicho transporte de colesterol desde los tejidos extrahepáticos hasta el hígado se conoce como "transporte inverso de colesterol".

[**0003]** El mecanismo del transporte inverso de colesterol ("RCT") tiene tres etapas principales: (i) el eflujo de colesterol, es decir, la eliminación inicial de colesterol de diversos grupos de células periféricas; (ii) esterificación del colesterol mediante la acción de lecitina:colesterol acil transferasa ("LCAT"), evitando de este modo la reentrada del colesterol efluido en las células; y (iii) la captación del éster de colesterilo por HDL y la liberación del complejo de éster de colesterilo-HDL a las células hepáticas.

[**0004]** El mecanismo RCT está mediado por partículas de HDL. Cada partícula de HDL tiene un componente de lípido y un componente de proteína. El componente de lípido de HDL puede ser un fosfolípido, colesterol (o un éster de colesterol), o un triglicérido. El componente de proteína de HDL se compone principalmente de la ApoA-I. La ApoA-I es sintetizada por el hígado y el intestino delgado como una preproapolipoproteína que se secreta como una proproteína que se escinde rápidamente para generar un polipéptido maduro que tiene 243 residuos de aminoácidos. La ApoA-I se compone principalmente de 6 a 8 unidades de repetición diferentes formadas por 22 residuos de aminoácidos separados por un grupo enlazador que a menudo es prolina, y en algunos casos es un grupo formado por diversos residuos. La ApoA-I forma tres tipos de complejos estables con lípidos:complejos pequeños y pobres en lípidos denominados como preβ-1 HDL; partículas aplanadas discoidales que contienen lípidos polares (fosfolípidos y colesterol) denominadas como pre-β-2 HDL; y partículas esféricas que contienen lípidos tanto polares como no polares, denominadas como HDL esférica o madura (HDL_3 y HDL_2).

[0005] Se han hecho intentos para producir de forma recombinante y administrar ApoA-I a pacientes para proteger contra la enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, existen muchos problemas asociados con la producción y el uso de ApoA-I, por lo que es menos que ideal como fármaco; por ejemplo, ApoA-I es una proteína grande que es difícil y costosa de producir, y problemas de fabricación y de reproducibilidad significativos deben superarse con respecto a la estabilidad durante el almacenamiento, la liberació de un producto activo y la vida media *in vivo*.

[0006] En vista de estos inconvenientes, se han hecho intentos para producir péptidos que pueden imitar la actividad de la ApoA-I *in vivo*. Existe la necesidad en la técnica para el desarrollo de péptidos adicionales que puedan imitar la actividad de ApoA-I *in vivo*, que son simples y rentables de producir.

Descripción resumida de la invención

[0007] En una realización, la presente invención proporciona péptidos de 22 a 29 residuos que tienen la siguiente fórmula I

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula I

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^3 es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^5 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^7 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^8 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^9 es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{10} es Leu, Trp, Gly, Nal, D-Leu, D-Trp, o D-Nal;

X^{11} es Gly o un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{13} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu, Gly, o D-Leu;
X^{16} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{17} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{20} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L; y
X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[**0008**] En otra realización, la presente invención proporciona péptidos de 15 a 22 residuos que tienen la siguiente Fórmula II

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-Y^2-R^2 Fórmula II

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
X^1 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es Leu o D-Leu;
X^3 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^4 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn;
X^5 es Leu, D-Leu, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es Leu, Trp, Phe, D-Leu, D-Trp o D-Phe;
X^7 es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^8 es Asn, D-Asn, o un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^9 es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{10} es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{11} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^{13} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{14} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{15} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{16} es Leu o D-Leu;
X^{17} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{18} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 4 residuos;
Y^2 está ausente;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que de cero a tres de los residuos de X^1 a X^{17} están ausentes; y
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[**0009]** En otra realización, la presente invención proporciona péptidos de 22 a 29 residuos que tienen la siguiente fórmula III

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula III

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:
X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^3 es Leu o D-Leu;
X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^5 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es Gln, Asn, D-Gln o D-Asn;
X^7 es Leu o D-Leu;
X^8 es Ala o D-Ala;
X^9 es Asp o D-Asp;
X^{10} es Leu, Phe, Gly, D-Leu, o D-Phe;
X^{11} es Gly, Leu o D-Leu;
X^{12} es Arg o D-Arg;
X^{13} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu, o D-Leu;
X^{16} es Gln o D-Gln;
X^{17} es Glu, Leu, D-Glu o D-Leu;
X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{19} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L; X^{20} es Glu o D-Glu;
X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[0010] Un péptido de fórmula I, II, o III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (un "mimético de ApoA-I") es útil para tratar o prevenir la dislipidemia, una enfermedad cardiovascular, disfunción endotelial, un trastorno macrovascular, o un trastorno microvascular (siendo cada uno una "afección").

[0011] En otra realización, la invención proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un mimético de ApoA-I tal como se reivindica y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[0012] En otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para tratar o prevenir una Afección, que comprende administrar una cantidad eficaz de un mimético de ApoA-I a un mamífero con necesidad del mismo.

Breve descripción de las figuras

[0013] La figura 1A es un diagrama de rueda helicoidal de Schiffer-Edmundson de una hélice α anfipática idealizada en la que los círculos blancos representan residuos de aminoácido hidrófilos y los círculos sombreados representan residuos de aminoácido hidrófobos.
La figura 1B es un diagrama de red helicoidal de la hélice anfipática idealizada de la figura 1A.
La figura 1C es un diagrama de cilindro helicoidal de la hélice anfipática idealizada de la figura 1A.
La figura 2 es un diagrama de rueda helicoidal de Schiffer-Edmundson del péptido consenso de 22 residuos de Segrest (SEQ. ID. NO. 1)
La figura 3A ilustra una red ramificada de orden terciario de los miméticos de ApoA-I.
La figura 3B ilustra una red ramificada de orden cuaternario de los miméticos de ApoA-I.
La figura 3C ilustra una red ramificada de orden mixto de los miméticos de ApoA-I.
La figura 3D ilustra redes ramificadas en “árbol de Lys” de ejemplo de los miméticos de ApoA-I.
La figura 4A es un dibujo que representa los diversos estados de agregación y complejos de péptido-lípido que se

pueden obtener con los miméticos de ApoA-I de la invención. Izquierda: proceso de multimerización de los péptidos resultantes de la interacción de varias hélices peptídicas y que conducen a la formación de oligómeros en condiciones de concentración de péptido, pH y fuerza iónica definidos. Centro: La interacción de los miméticos de ApoA-I (en cualquiera de estos estados de agregación) con entidades lipídicas (tales como pequeñas vesículas unilaminares ("SUV")) conduce a la reorganización de lípidos. Derecha: Al cambiar la proporción molar lípido:péptido, se pueden obtener diferentes tipos de complejos péptido-lípido, desde comicelas de lípido-péptido a bajas proporciones de lípido-péptido, hasta partículas discoidales y, finalmente, hasta grandes complejos multilamelares en proporciones de lípido:péptido cada vez mayores.

La figura 4B ilustra el modelo generalmente aceptado para complejos discoidales de lípido-mimético de ApoA-I formados en un intervalo definido de proporciones de lípido:mimético de ApoA-I. Cada mimético de ApoA-I que rodea el borde del disco está en estrecho contacto con sus dos vecinos más cercanos.

La figura 5 es un cromatograma de permeación en gel representativo para un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG).

La figura 6 es un gráfico del aumento de la línea de base en la fracción HDL de colesterol total después de la administración de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG, y estando los componentes presentes en una relación en peso del péptido 16:esfingomielina:DPPC:DPPG de 1:1,35:1,35:0,30) a los conejos.

La figura 7 es un gráfico del aumento de la fracción HDL de coolesterol libre después de la administración de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una propoción en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos.

La figura 8 es un perfil de elución de cromatografía de permeación en gel en la línea base (línea oscura) y 20 min después de la administración de 2,5 mg/kg de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos.

La figura 9 es un gráfico del aumento de fosfolípido en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de fosfolípidos plasmáticos. Los valores basales (que varían desde 0,96 hasta 1,18 g/l para los cuatro grupos) se restaron para determinar el aumento en los niveles de fosfolípidos en plasma. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 10A es un gráfico del aumento de colesterol total en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de colesterol total en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento en los niveles de colesterol. Los valores de la línea base variaban de 0,59 a 0,77 g/l. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 10B es un gráfico del aumento de colesterol libre en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de colesterol libre en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento en los niveles de colesterol. Los valores de la línea base variaban de 0,21 a 0,27 g/l. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 10C es un gráfico del aumento de colesterol esterificado en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de colesterol esterificado en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento en los niveles de colesterol. Los valores de la línea base variaban de 0,39 a 0,252 g/l. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 11A es un gráfico del aumento de colesterol total HDL en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de colesterol total HDL en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento en los niveles de colesterol. El colesterol total HDL de la línea base variaban de 0,33 a 0,38 g/l. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 11B es un gráfico del aumento de colesterol libre HDL en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de colesterol libre HDL en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento

en los niveles de colesterol. El colesterol libre HDL de la línea base variaban de 0,11 a 0,13 g/l. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 11C es un gráfico del aumento de colesterol total LDL en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de colesterol total LDL en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento en los niveles de colesterol. El colesterol total LDL de la línea base variaban de 0,17 a 0,33 g/l. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 11D es un gráfico del aumento de colesterol libre LDL en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de colesterol libre LDL en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento en los niveles de colesterol. El colesterol libre LDL de la línea base variaban de 0,06 a 0,11 g/l. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 11E es un gráfico del aumento de colesterol total VLDL en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de colesterol total VLDL en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento en los niveles de colesterol. El colesterol total VLDL de la línea base variaban de 0,04 a 0,11 g/l. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 11F es un gráfico del aumento de colesterol libre VLDL en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de colesterol libre VLDL en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento en los niveles de colesterol. El colesterol libre VLDL de la línea base variaban de 0,02 a 0,04 g/l. Hubo 3 animales por grupo. A las 30 - 34 horas después de la dosis los valores habían regresado a un valor igual o inferior a la línea de base.

La figura 12 es un gráfico del aumento de los niveles de triglicéridos en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 10 (triángulo), 20 (círculo) o 30 (diamante) mg/kg. En diversos momentos después de la dosis, se midieron los niveles de triglicérido en plasma. Los valores basales (que variaban de 0,40 a 0,80 g/l para los cuatro grupos) se restaron para determinar el aumento en los niveles de triglicéridos en plasma. Hubo 3 animales por grupo.

La figura 13 es un gráfico del aumento de los niveles de colesterol libre HDL en plasma después de la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a dosis de 0 (cuadrado), 2,5 (triángulo), 5 (círculo) o 10 (diamante) mg/kg. En la línea base y 5, 20, 40, 60, 90 y 120 minutos después del inicio de la perfusión, se midieron los niveles de colesterol libre HDL en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento en los niveles de colesterol libre HDL en plasma. Hubo 4 animales por grupo.

La figura 14A es un gráfico de un perfil de elución de cromatografía de permeación en gel HPLC en la línea base (línea oscura) y 20 min después de la perfusión de 2,5 mg/kg del complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5). En el eje Y se muestra la absorción a partir del ensayo de colesterol libre en línea de las fracciones de lipoproteínas que se eluyen de la cromatografía de permeación en gel HPLC. Los picos de izquierda a derecha corresponden a fracciones de VLDL, LDL y HDL.

La figura 14B es un gráfico de un perfil de elución de cromatografía de permeación en gel HPLC en la línea base (línea oscura) y 20 min después de la perfusión de 5,0 mg/kg del complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5). En el eje Y se muestra la absorción a partir del ensayo de colesterol libre en línea de las fracciones de lipoproteínas que se eluyen de la cromatografía de permeación en gel HPLC. Los picos de izquierda a derecha corresponden a fracciones de VLDL, LDL y HDL.

La figura 15 es un gráfico del aumento de los niveles de colesterol libre HDL en plasma tras la perfusión de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) a conejos en ayunas a una dosis de 20 mg/kg a un flujo de 1 ml/min (triángulos) o 0,2 ml/min (diamantes). En diversos momentos después de las dosis, se midieron los niveles de colesterol libre HDL en plasma. Los valores basales se restaron para determinar el aumento de los niveles de colesterol libre HDL en plasma. Hubo 4 animales por grupo de tratamiento con complejo

Péptido 16/lípido, mientras que hubo 2 animales por grupo de tratamiento con vehículo.

La figura 16 ilustra gráficos de los perfiles cinéticos del Péptido 16 (paneles superiores), colesterol libre (paneles intermedios) y fosfolípidos (paneles inferiores) en ratas macho y hembra después de la administración de la primera dosis del complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) en el día 0. La disminución de los niveles del péptido 16 y fosfolípidos en el plasma a lo largo del tiempo indican la depuración del complejo de péptido 16/lípido. Se presentan la cinética del colesterol libre. Cada punto de datos representa el promedio ± SD (N = 3 ratas/grupo).

La figura 17 ilustra gráficos de los perfiles cinéticos del Péptido 16 (paneles superiores), colesterol libre (paneles intermedios) y fosfolípidos (paneles inferiores) en ratas macho y hembra después de la administración de dosis múltiples del complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) en el día 26. Estos animales recibieron el complejo de péptido 16/lípido cada dos días durante 4 semanas. La disminución de los niveles del péptido 16 y fosfolípidos en el plasma a lo largo del tiempo indican la depuración del complejo de péptido 16/lípido. Se presentan la cinética del colesterol libre. Cada punto de datos representa el promedio ± SD (N = 3 ratas/grupo).

La figura 18 ilustra gráficos de los perfiles cinéticos del Péptido 16 (paneles superiores), colesterol libre (paneles intermedios) y fosfolípidos (paneles inferiores) en monos cynomolgus macho y hembra después de la administración de la primera dosis del complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) en el día 0. La disminución de los niveles del péptido 16 y fosfolípidos en el plasma a lo largo del tiempo indican la depuración del complejo de péptido 16/lípido. Se presentan la cinética del colesterol libre. Cada punto de datos representa el promedio ± SD (N = 3 monos/grupo).

La figura 19 ilustra gráficos de los perfiles cinéticos del Péptido 16 (paneles superiores), colesterol libre (paneles intermedios) y fosfolípidos (paneles inferiores) en monos cynomolgus macho y hembra después de la administración de dosis múltiples del complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) en el día 26. Estos animales recibieron el complejo de péptido 16/lípido cada dos días durante 4 semanas. La disminución de los niveles del péptido 16 y fosfolípidos en el plasma a lo largo del tiempo indican la depuración del complejo de péptido 16/lípido. Se presentan la cinética del colesterol libre. Cada punto de datos representa el promedio ± SD (N = 3 monos cynomolgus/grupo).

La figura 20A es un gráfico del % de aumento del valor predosis de colesterol total en plasma en ratones C57B1/6J después del tratamiento con la formulación A, B, o C. Se tomaron muestras secuencialmente de 6 animales/por grupo en diferentes puntos temporales.

La figura 20B es un gráfico del aumento del colesterol total en plasma en ratones C57B1/6J después del tratamiento con la formulación A, B, o C. Se tomaron muestras secuencialmente de 6 animales/por grupo en diferentes puntos temporales.

La figura 21A es un gráfico del % de aumento del valor predosis de colesterol esterificado en plasma en ratones C57B1/6J después del tratamiento con la formulación A, B, o C. Se tomaron muestras secuencialmente de 6 animales/por grupo en diferentes puntos temporales.

La figura 21B es un gráfico del aumento del colesterol esterificado en plasma en ratones C57B1/6J después del tratamiento con la formulación A, B, o C. Se tomaron muestras secuencialmente de 6 animales/por grupo en diferentes puntos temporales.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

[0014] "Aproximadamente", cuando está inmediatamente a un número o número de referencia significa que el número o número de referencia varía más o menos 10%. Por ejemplo, "aproximadamente 1:1" varía de 0,9:1 a 1,1:1.

[**0015]** "Alquilo", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un saturado ramificado, radical hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o cíclico, saturado opcionalmente sustituido. Los grupos alquilo habituales son grupos alquilo (C_1-C_6) que incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, y similares. En algunas realizaciones, los grupos alquilo son alquilo (C_1-C_4). A menos que se especifique lo contrario, el alquilo es no sustituido.

[0016] "Alquenilo", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal, ramificada o no aromático cíclico, insaturado, que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Dicho uno o más dobles enlaces pueden estar en la conformación cis o trans. Los grupos alquenilo habituales incluyen, pero sin limitación, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, tert-butenilo, pentenilo, hexenilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquenilo es alquenilo (C_2-C_6).

[0017] "Alquinilo", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada insaturada, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinilo habituales incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, pentinilo, hexinilo y similares. En algunas realizaciones, el grupo alquinilo es alquinilo (C_2-C_6).

[0018] "Arilo", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un sistema de anillo aromático opcionalmente sustituido en el que cada átomo en el anillo es C, O, N, o S, abarcando así anillos aromáticos heterocíclicos. Los grupos arilo habituales incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenilo, naftilo, antracilo, furano, imidazol, indazol, indol, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tiazol y tiofeno. En algunas realizaciones, el grupo arilo es (arilo C_5-C_{26}). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros. En otras realizaciones, un grupo heteroarilo es heteroarilo de 5 a 10 miembros. A menos que se especifique lo contrario, el arilo está sustituido.

[**0019**] "Aralquilo", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

[0020] "Alquilo o arilo sustituido", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo alquilo o arilo en el que uno o más de sus átomos de hidrógeno se sustituyen por otro sustituyente. Los sustituyentes habituales incluyen $–OR^a$, $-SR^a$, $-NR^3R^3$, $-NO_2$, -CN, halógeno, $-SO_2R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$ y $-C(O)NR^aR^a$, donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo.

[0021] "Cara hidrofílica," tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a una cara de la hélice que tiene un carácter global neto hidrófilo.

[**0022**] "Cara hidrofóbica", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a una cara del péptido que tiene carácter global neta hidrófoba.

[0023] Tal como se utiliza en el presente documento, cuando se hace referencia a un mimético de ApoA-I, el número de grupos $–NH_2$ terminal es cero cuando R^1 es un grupo protector de amino y es 1 cuando R^1 es H.

[**0024**] Tal como se utiliza en el presente documento cuando se hace referencia a un mimético de ApoA-I, el número de grupos -COOH terminal es cero cuando R^1 es un grupo protector de carboxilo y es 1 cuando R^2 es OH.

[0025] Un "mamífero", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, o babuino. En una realización, el mamífero es un ser humano.

[0026] Una "cantidad eficaz", cuando se usa en relación con un mimético de ApoA-I es una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir una afección.

[0027] "Colesterol libre HDL," tal como se utiliza en el presente documento, significa la cantidad de colesterol que tiene un grupo hidroxilo libre ("colesterol libre") que está contenido dentro de las partículas de HDL en el suero. Las partículas de HDL pueden formarse a partir de un complejo de mimético de ApoA-I/lípido.

[0028] "Colesterol total HDL," tal como se utiliza en el presente documento, significa la cantidad de colesterol libre más la cantidad de colesterol que tiene un grupo hidroxilo que se ha esterificado ("colesterol esterificado") que está contenido dentro de las partículas de HDL en el suero. Las partículas de HDL pueden formarse a partir de un complejo de mimético de ApoA-I/lípido.

[**0029**] "Residuo de aminoácido", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, incluye residuos de aminoácidos codificados genéticamente y residuos de aminoácidos no codificados genéticamente.

[0030] Las abreviaturas para los residuos de aminoácidos codificados genéticamente tal como se utiliza en el presente documento se exponen en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Aminoácido	Abreviatura de una letra	Abreviatura de tres letras
Alanina	A	Ala
Arginina	R	Arg
Asparagina	N	Asn
Ácido aspártico	D	Asp
Cisteína	C	Cys
Glutamina	Q	Gln
Ácido glutámico	E	Glu
Glicina	G	Gly
Histidina	H	His

Isoleucina	I	Ile
Leucina	L	Leu
Lisina	K	Lys
Metionina	M	Met
Fenilalanina	F	Phe
Prolina	P	Pro
Serina	S	Ser
Treonina	T	Thr
Triptófano	W	Trp
Tirosina	Y	Thr
Valina	V	Val

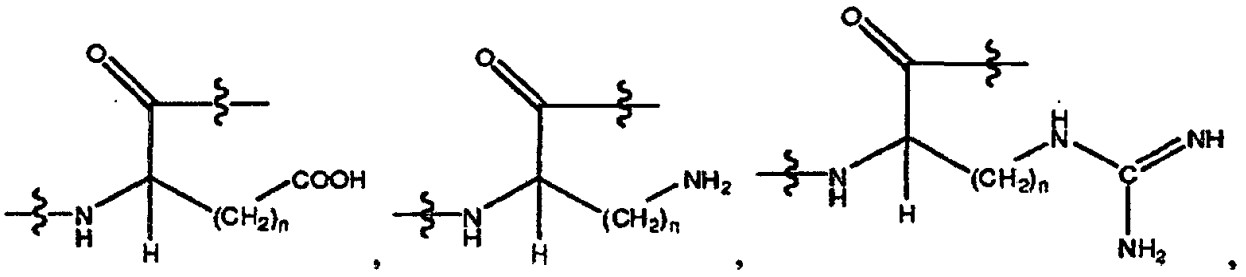
[0031] Los residuos de aminoácidos no codificados genéticamente incluyen, pero sin limitación, β-alanina (β-Ala); ácido 2,3-diaminopropiónico (Dpr); ácido nipecótico (Nip); ácido pipecólico (Pip); ornitina (Orn); citrulina (Cit); t-butilalanina (t-BUA); 2-t-butilglicina (t-BuG); N-metilisoleucina (MeIle); fenilglicina (PhG); ciclohexilalanina (ChA); norleucina (Nle); naftilalanina (Nal); 4-clorofenilalanina (Phe(4-Cl)); 2-fluorofenilalanina (Phe(2-F)); 3-fluorofenilalanina (Phe(3-F)); 4-fluorofenilalanina (Phe(4-F)); penicilamina (Pen); ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic); β-2-tienilalanina (Thi); sulfóxido de metionina (MSO); homoarginina (hArg); N-acetil lisina (AcLys); ácido 2,4-diaminobutírico (Dbu); ácido 2,3-diaminobutírico (Dab); p-aminofenilalanina (Phe(pNH_2)); N-metil valina (MeVal); homocisteína (hCys), homofenilalanina (hPhe); homoserina (hSer); hidroxiprolina (Hyp); homoprolina (hPro); y el correspondiente enantiómero D de cada uno de los anteriores, por ejemplo, D-β-Ala, D-Dpr, D-Nip, D-Orn, D-Cit, D-t-BuA, D-t-BuG, D-MeIle, D-PhG, D-ChA, D-Nle, D-Nal, D-Phe(4-Cl), D-Phe(2-F), D-Phe(3-F), D-Phe(4-F), D-Pen, D-Tic, D-Thi, D-MSO, D-hArg, D-AcLys, D-Dbu, D-Dab, D-Phe(pNH_2), D-MeVal, D-hCys, D-hPhe, D-hSer, D-Hyp, y D-hPro. Otros residuos de aminoácidos no codificados genéticamente incluyen ácido 3-aminopropiónico; ácido 4-aminobutírico; ácido isonipecótico (Inp); ácido aza-pipecólico (azPip); aza-prolina (azPro); ácido α-aminoisobutírico (Aib); ácido ε-aminohexanoico (Aha); ácido δ-aminovalérico (Ava); N-metilglicina (MeGly).

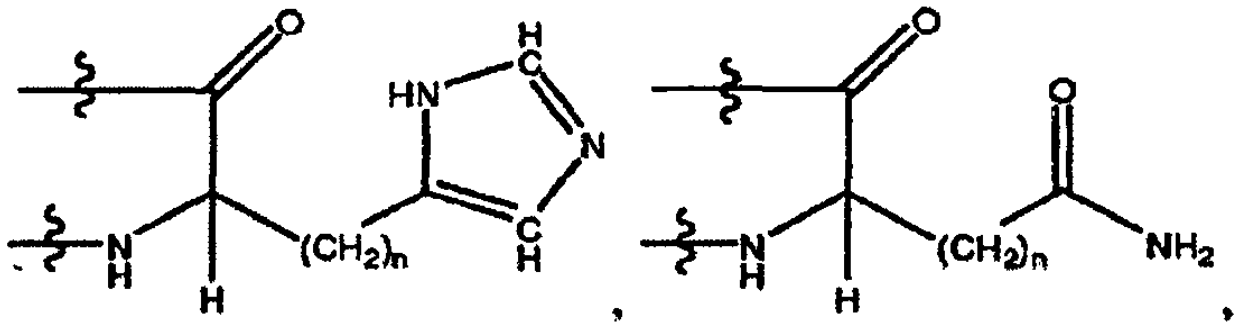
[**0032]** "Quiral", tal como se utiliza en el presente documento para referirse a un residuo de aminoácido, significa un residuo de aminoácido que tiene al menos un centro quiral. En una realización, el residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido. Ejemplos de residuos de L-aminoácido incluyen, pero sin limitación, Ala, Arg, Asn, Asp, Cys, Gln, Glu, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr , Val, β-Ala, Dpr, Nip, Orn, Cit, t-BuA, t-BuG, MeIle, PhG, ChA, Nle, Nal, Phe(4-Cl), Phe(2-F), Phe(3-F), Phe(4-F), Pen, Tic, Thi, MSO, hArg, AcLys, Dbu, Dab, Phe(pNH_2), MeVal, hCys, hPhe, hSer, Hyp y hPro. En una realización, el residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido. Ejemplos de residuos de D-aminoácido incluyen, pero sin limitación, D-Ala, D-Arg, D-Asn, D-Asp, D-Cys, D-Gln, D-Glu, D-His, D-Ile, D-Leu, D-Lys, D-Met, D-Phe, D-Pro, D-Ser, D-Thr, D-Trp, D-Tyr, D-Val, D-β-Ala, D-Dpr, D-Nip, D-Orn, D-Cit, D-t-BuA, D-t-BuG, D-MeIle, D-PhG, D-ChA, D-Nle, D-Nal, D-Phe(4-Cl), D-Phe(2-F), D-Phe(3-F), D-Phe(4-F), D-Pen, D-Tic, D-Thi, D-MSO, D-hArg, D-AcLys, D-Dbu, D-Dab, D-Phe(pNH_2), D-MeVal, D-hCys, D-hPhe, D-hSer, D-Hyp y D-hPro

[**0033**] "Aquiral", tal como se utiliza en el presente documento para referirse a un residuo de aminoácido, significa un residuo de aminoácido que no tiene un centro quiral. Ejemplos de residuos de aminoácido aquirales incluyen, pero sin limitación, Gly, Inp, Aib, Aha, Ava, MeGly, azPip, y azPro.

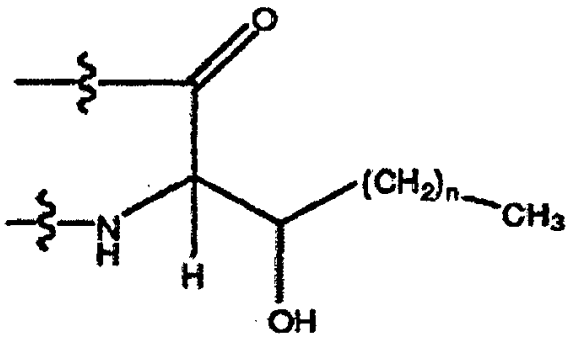
[**0034]** "Residuo de aminoácido alifático", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral hidrocarbonada alifática. Los residuos de aminoácido alifáticos incluyen, pero sin limitación, Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), azPro, Pip, azPip, β-Ala, Aib , t-BuA, t-BuG, MeIle, ChA, Nle, MeVal, Inp, Nip, hPro, D-AlA, D-Val, D-Leu, D-Ile, D-Pro, D-β-Ala , D-t-BuA, D-t-BuG, D-MeIle, D-Nle, D-MeVal, D-Nip, D-Pip, D-Cha, y D-hPro. En una realización, el residuo de aminoácido alifático es un residuo de L-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido alifático es un residuo de D-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido alifático es un residuo de aminoácido aquiral.

[0035] "Residuo de aminoácido hidrófilo", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un residuo de aminoácido que muestra una hidrofobicidad menor que cero de acuerdo a la escala de hidrofobicidad consenso normalizada de Eisenberg et al., 1984, J. Mol. Biol. 179: 125-142. Los residuos de aminoácido hidrófilos incluyen, pero sin limitación, Pro (P), Gly (G), Thr (T), Ser (S), His (H), Glu (E), Asn (N), Gln (Q), Asp (D), Lys (K) Arg (R), Dpr, Orn, Cit, Pen, MSO, hArg, AcLys, Dbu, Dab, Phe(p-NH_2), hCys, hSer, Hyp, D-Pro, D-Thr, D-Ser, D-His, D-Glu, D-Asn, D-Gln, D-Asp, D-Lys, D-Arg, D-Dpr, D-Orn, D-Cit, D-Pen, D-MSO, D-hArg, D-AcLys, D-Dbu, D-Dab, D- Phe(p-NH_2), D-hCys, D-hSer, y D-Hyp. Otros residuos de aminoácidos hidrófilos incluyen, pero sin limitación, análogos de cadena laterales C_{1-4} que tienen las siguientes fórmulas:



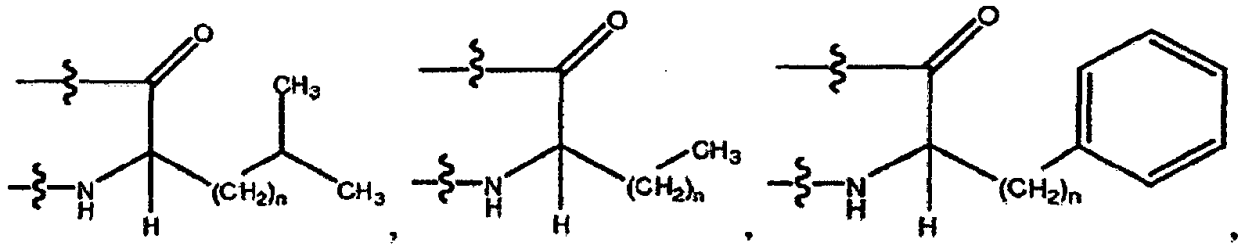


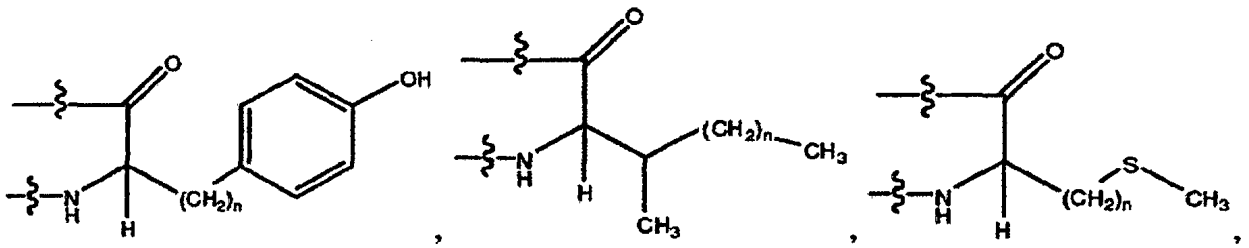
y



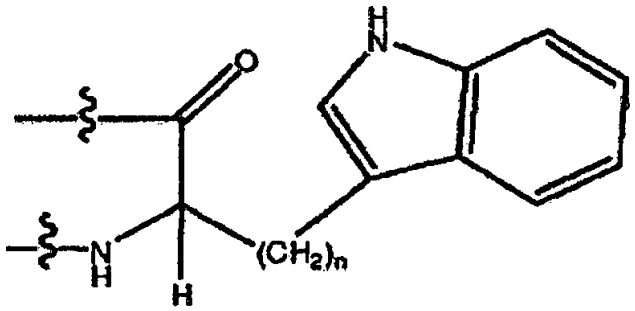
en las que n es un número entero de 1 a 4. En una realización, el residuo de aminoácido hidrófilo es un residuo de L-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido hidrófilo es un residuo de D-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido hidrófilo es un residuo de aminoácido aquiral. En otra realización, el residuo de aminoácido hidrófilo es un residuo de L-aminoácido ácido, un residuo de D-aminoácido ácido, o un residuo de aminoácido aquiral ácido. En otra realización, el residuo de aminoácido hidrófilo es un residuo de L-aminoácido básico, un residuo de D-aminoácido básico, o un residuo de aminoácido aquiral básico.

[0036] "Residuo de aminoácido hidrófobo", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un residuo de aminoácido que muestra una hidrofobicidad mayor que cero de acuerdo a la escala de hidrofobicidad consenso normalizada de Eisenberg, 1984, J. Mol. Biol. 179: 125-142. Los residuos de aminoácidos hidrófobos incluyen, pero sin limitación, Ile (I), Phe (F), Val (V), Leu (L), Trp (W), Met (M), Ala (A), Gly (G), Tyr (Y), β-Ala, Nip, t-BuA, t-BuG, MeIle, PhG, ChA, Nle, Nal, Phe(4-Cl), Phe(2-F), Phe(3-F), Phe(4-F), Tic, Thi, MeVal, hPhe, hPro, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, Inp, Aib, Aha, Ava, MeGly, D-Pro, D-Ile, D-Phe, D-Val, D-Leu, D-Trp, D-Met, D-Ala, D-Tyr, D--Ala, D-Nip, D t-BuA, D t-BuG, D-MeIle, D-PhG, D-ChA, D-Nle, D-Nal, D-Phe(4-Cl), D-Phe(2-F), D-Phe(3-F), D-Phe(4-F), D-Tic, D-Thi, D-MeVal, D-hPhe, y D-hPro. Otros aminoácidos hidrófobos incluyen, pero sin limitación, análogos de cadena lateral C_{1-4} que tienen las siguientes fórmulas:



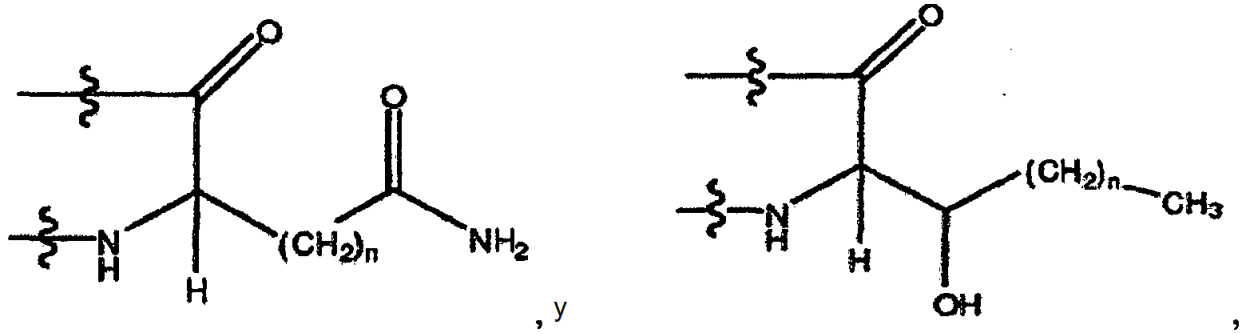


y



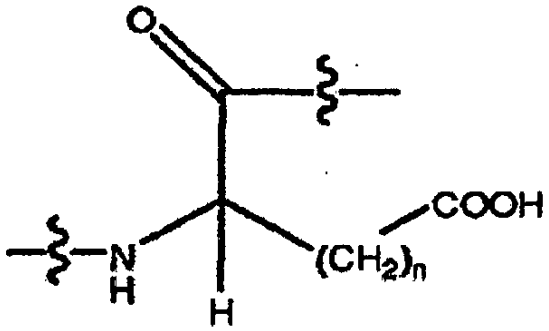
en las que n es un número entero de 1 a 4. En una realización, el residuo de aminoácido hidrófobo es un residuo de L-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido hidrófobo es un residuo de D-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido hidrófobo es un residuo de aminoácido aquiral.

[0037] "Residuo de aminoácido polar", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un residuo de aminoácido hidrófilo que tiene una cadena lateral que no está cargada a pH fisiológico, pero que tiene al menos un enlace en el que el par de electrones compartidos en común por dos átomos se mantiene más estrechamente por uno de los átomos. Los residuos de aminoácidos polares incluyen, pero sin limitación, Asn (N), Gln (Q), Ser (S), Thr (T), Cit, Pen, MSO, AcLys, hCys, hSer, Hyp, D-Asn, D-Gln, D-Ser, D-Thr, D-Cit, D-Pen, D-MSO, D-AcLys, D-hCys, D-hSer, y D-Hyp. Otros aminoácidos polares incluyen, pero sin limitación, análogos de cadena lateral C_{1-4} que tienen las siguientes fórmulas:



en las que n es un número entero de 1 a 4. En una realización, el residuo de aminoácido polar es un residuo de L-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido polar es un residuo de D-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido polar es un residuo de aminoácido aquiral.

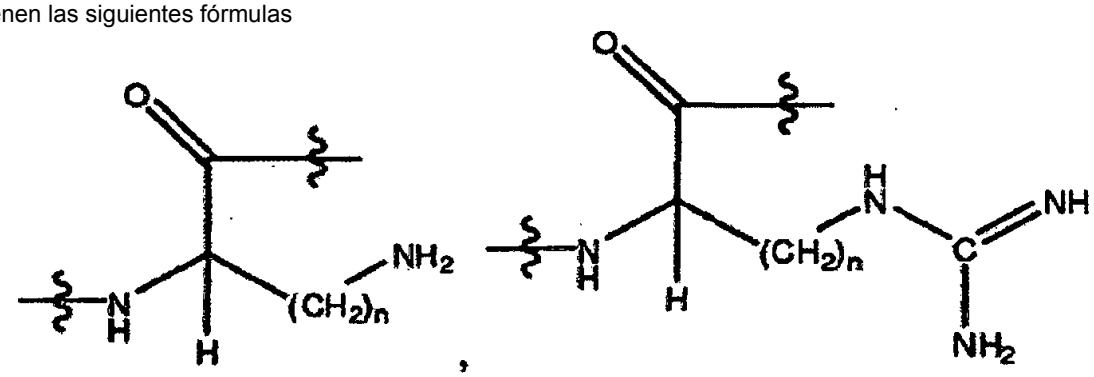
[**0038**] "Residuo de aminoácido ácido", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un residuo de aminoácido hidrófilo que tiene un valor de pK de la cadena lateral de menos de 7. Los residuos de aminoácido ácido habitualmente tienen cadenas laterales cargadas negativamente a pH fisiológico debido a la pérdida de un ion hidrógeno. Los residuos de aminoácido ácidos incluyen, pero sin limitación, Glu (E), Asp (D), D-Glu, y D-Asp. Otros aminoácidos ácidos incluyen, pero sin limitación, análogos de cadena lateral C_{1-4} que tienen las siguientes fórmulas



,

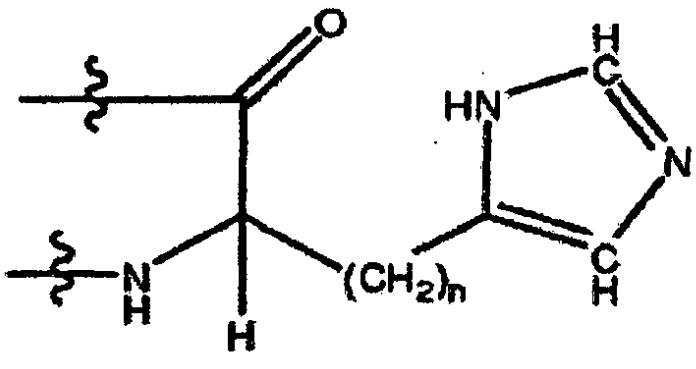
en las que n es un número entero de 1 a 4. En una realización, el residuo de aminoácido ácido es un residuo de L-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido ácido es un residuo de D-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido ácido es un residuo de aminoácido aquiral.

[**0039**] "Residuo de aminoácido básico", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un residuo de aminoácido hidrófilo que tiene un valor de pK de la cadena lateral mayor que 7. Los residuos de aminoácido básicos habitualmente tienen cadenas laterales cargadas positivamente a pH fisiológico debido a la asociación con un ion hidronio. Los residuos de aminoácido básicos incluyen, pero sin limitación, His (H), Arg (R), Lys (K), Dpr, Orn, hArg, Dbu, Dab, Phe(p-NH_2), D-His, D-Arg, D-Lys, D-Dpr, D-Orn, D-hArg, D-Dbu, D-Dab, y D-Phe(p-NH_2). Otros residuos de aminoácido básicos incluyen, pero sin limitación, análogos de cadena lateral C_{1-4} que tienen las siguientes fórmulas



,

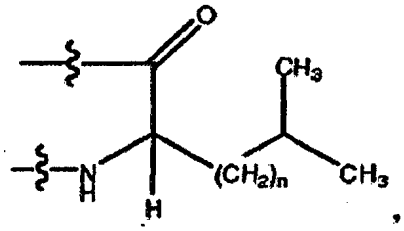
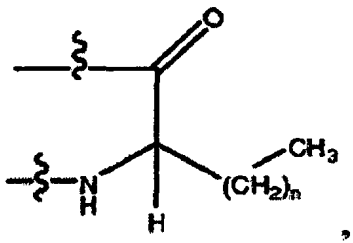
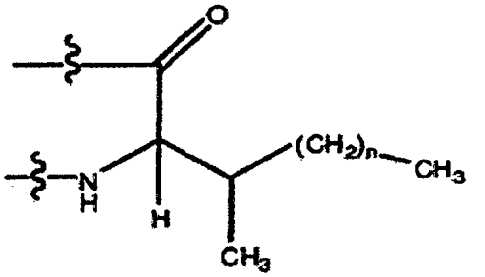
y



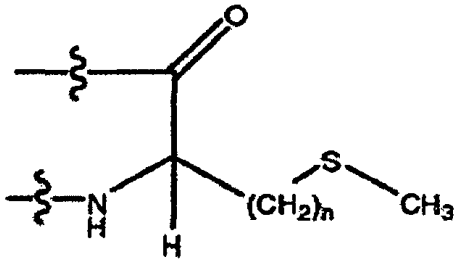
,

en las que n es un número entero de 1 a 4. En una realización, el residuo de aminoácido básico es un residuo de L-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido básico es un residuo de D-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido básico es un residuo de aminoácido aquiral.

[**0040**] "Residuo de aminoácido no polar", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un residuo de aminoácido hidrófobo que tiene una cadena lateral que no está cargada a pH fisiológico y que tiene enlaces en los que el par de electrones compartidos en común por dos átomos se mantiene sustancialmente por igual por cada uno de los dos átomos (es decir, la cadena lateral no es polar). Los residuos de aminoácido no polares incluyen, pero sin limitación, Leu (L), Val (V), Ile (I), Met (M), Gly (G), Ala (A), Pro (P), azPro, Pip, azPip, β-Ala, Nip, t-BuG, MeIle, ChA, Nle, MeVal, hPro, ácido 3-aminopropiónico, ácido 4-aminobutírico, Inp, Aib, Aha, Ava, MeGly, D-Leu, D-Val, D-Ile, D-Met, D-Ala, D-Pro, D-β-Ala, D-Inp, Dt-BuG, D-MeIle, D-ChA, D-Nle, D-MeVal, D-Nip, D-Pip, y D-hPro. Otros residuos de aminoácidos no polares incluyen, pero sin limitación, análogos de cadena lateral C_{1-4} que tienen las siguientes fórmulas

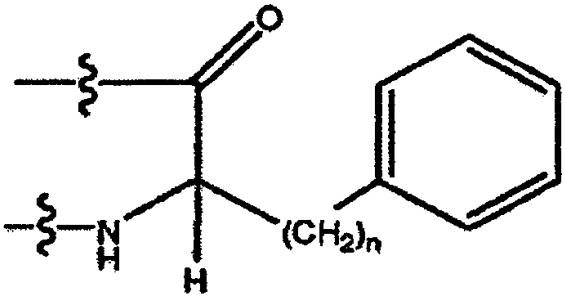
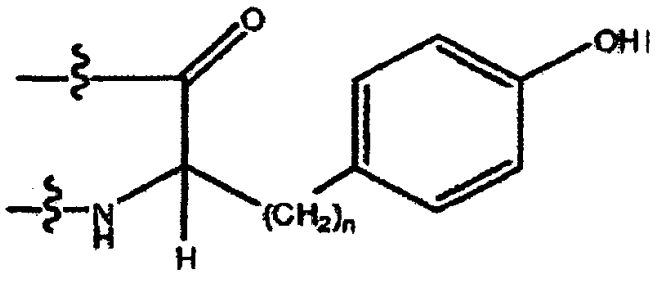

,

,

,

y

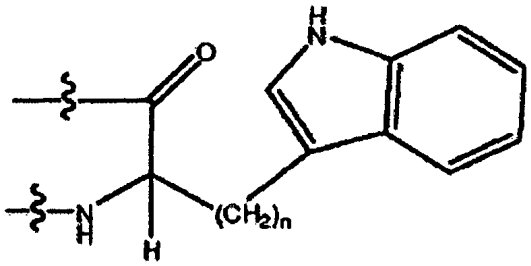

,

en las que n es un número entero de 1 a 4. En una realización, el residuo de aminoácido no polar es un residuo de L-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido no polar es un residuo de D-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido no polar es un residuo de aminoácido aquiral.

[0041] "Residuo de aminoácido aromático", tal como se utiliza en el presente documento, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un residuo de aminoácido hidrófobo con una cadena lateral que tiene al menos un anillo aromático o heteroaromático. El anillo aromático o heteroaromático puede contener uno o más sustituyentes tales como -OH, -SH, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, $-NO_2$, -NO, $-NH_2$, - NHR, -NRR, -C(O)R, -C(O)OH, -C(O)OR, $-C(O)NH_2$, -C(O)NHR, -C(O)NRR, en los que cada R es independientemente alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_6 sustituido, arilo de 5-26 miembros, y arilo de 5-26 miembros sustituido. Los residuos de aminoácido aromáticos incluyen, pero sin limitación, Phe (F), Tyr (Y), Trp (W), PhG, Nal, Phe(4-Cl), Phe(2-F), Phe(3-F), Phe(4-F), Tic, Thi, hPhe, D-Phe, D-Tyr y D-Trp, D-PhG, D-Nal, D-Phe(4-Cl), D-Phe(2-F), D-Phe(3-F), D-Phe(4-F), D-Tic, D-Thi, y D-hPhe. Otros residuos de aminoácidos aromáticos incluyen, pero sin limitación, análogos de cadena lateral C_{1-4} que tienen las siguientes fórmulas


,

,

y



,

en las que n es un número entero de 1 a 4. En una realización, el residuo de aminoácido aromático es un residuo de L-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido aromático es un residuo de D-aminoácido. En otra realización, el residuo de aminoácido aromático es un residuo de aminoácido aquiral.

[0042] Las clasificaciones de los residuos de aminoácidos codificados genéticamente y no codificados genéticamente de acuerdo con las categorías definidas anteriormente se resumen en la siguiente tabla. Debe entenderse que la siguiente tabla se incluye sólo con fines ilustrativos y no pretende ser una lista exhaustiva de residuos de aminoácidos que se puede utilizar en los miméticos de ApoA-I descritos en este documento. Otros residuos de aminoácidos no divulgados específicamente en este documento pueden clasificarse fácilmente en base a sus propiedades físicas y químicas observadas en vista de las definiciones proporcionadas en el presente documento. Algunas clasificaciones de residuos de aminoácidos se incluyen en la tabla 2 a continuación.

Tabla 2.

Clasificaciones de algunos residuos de aminoácido		
Clasificación	Codificado genéticamente	No codificado genéticamente
Hidrófobo		
Aromático	F, Y, W	PhG, Nal, Thi, Tic, Phe(4-Cl), Phe(2-F), Phe(3-F), Phe(4-F), hPhe
No polar	L, V, I, M, G, A, P	-Ala, t-BuA, t-BuG, Melle, Nle, MeVal, ChA, MeGly, Aib, Nip, hPro
Alifático	A, V, L, I, P	-Ala, Aib, t-BuA, t-BuG, Melle, ChA, Nle, MeVal, Nip, hPro, Inp, azPro, Pip,
Hidrófilo		
Ácido	D, E	
Básico	H, K, R	Dpr, Orn, hArg, Phe(p-NH_2), Dbu, Dab, hArg
Polar	C, Q, N, S, T	Cit, Pen, AcLys, MSO, bAla, hSer, hCys, hSer, Hyp
Rotura de hélice	P, G	MeGly, L-aminoácidos (en D-péptidos), D-Pro y otros D-aminoácidos (en L-péptidos)

[0043] Como se entenderá por los expertos en la técnica, las clasificaciones definidas anteriormente no son mutuamente excluyentes. De este modo, los residuos de aminoácido que tienen cadenas laterales que muestran dos o más propiedades físico-químicas pueden incluirse en múltiples categorías. Por ejemplo, las cadenas laterales de aminoácidos que tienen grupos aromáticos que están sustituidos adicionalmente con sustituyentes polares, tales como Tyr (Y) o su correspondiente D-enantiómero, pueden mostrar tanto propiedades hidrófobas aromáticas como propiedades polares o hidrófilas, y por lo tanto pueden incluirse tanto en la categoría de aromáticos como de polares. La clasificación apropiada de cualquier residuo de aminoácido será evidente para los expertos en la técnica, especialmente en vista de la descripción proporcionada en el presente documento.

[0044] Además, el residuo de aminoácido Cys (C) o su D-enantiómero correspondiente pueden formar puentes disulfuro con otros residuos de Cys (C) o sus correspondientes D-enantiómeros o con otros aminoácidos que contienen sulfanilo. La capacidad de los residuos de Cys (C) (y otros aminoácidos con cadenas laterales que contienen -SH) de existir en un péptido tanto en forma reducida de -SH libre como en forma oxidada de puentes disulfuro afecta a si los residuos de Cys (C) o sus correspondiente D-enantiómeros contribuyen al carácter neto hidrófobo o hidrófilo de un péptido. Aunque la Cys (C) o su correspondiente D-enantiómero muestran una hidrofobicidad de 0,29 según la escala consenso normalizada de Eisenberg (Eisenberg, 1984, supra), debe entenderse que para los objetivos de la presente invención Cys (C) y su correspondiente D-enantiómero se clasifican como aminoácidos hidrófilos polares, a pesar de las clasificaciones generales definidas anteriormente.

II. Miméticos de ApoA-I

A. Péptidos de Fórmula I

[0045] En una realización, la presente invención proporciona péptidos de 15 a 29 residuos que tienen la siguiente fórmula I

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula I

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^3 es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^5 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^7 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^8 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^9 es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{10} es Leu, Trp, Gly, Nal, D-Leu, D-Trp, o D-Nal;
X^{11} es Gly o un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{13} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu, Gly, o D-Leu;
X^{16} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^{17} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{20} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L; y
X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que de cero a ocho residuos X^2 a X^{22} están ausentes; y
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[**0046**] En otra realización, la presente invención proporciona péptidos de 22 a 29 residuos que tienen la siguiente fórmula I:

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula I

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:
X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^3 es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^5 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^7 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^8 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^9 es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{10} es Leu, Trp, Gly, Nal, D-Leu, D-Trp, o D-Nal;
X^{11} es Gly o un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;

X^{12} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{13} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu, Gly, o D-Leu;
X^{16} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{17} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{20} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L; y
X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[0047] En otra realización, la presente invención proporciona péptidos de 15 a 21 residuos que tienen la siguiente fórmula I:

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula I

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^3 es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^5 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^7 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^8 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^9 es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{10} es Leu, Trp, Gly, NaI, D-Leu, D-Trp, o D-NaI;
X^{11} es Gly o un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{13} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu, Gly, o D-Leu;
X^{16} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{17} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{20} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L; y
X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que de uno a ocho residuos X^2 a X^{22} están ausentes; y
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada

residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[0048] En otra realización, el péptido de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de 22 residuos de aminoácido de longitud y X^1 está ausente.

[**0049**] Las siguientes realizaciones se refieren a los miméticos de ApoA-I de Fórmula I, a menos que se especifique lo contrario.

[0050] En una realización, X^2 y X^4 son ambos Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn. En otra realización, X^5 es Gln, Lys, D-Gln, o D-Lys. En otra realización, X^9 es un residuo de aminoácido ácido. En otra realización, X^{12} es Glu, Asn, Gln, Arg, D-Glu, D-Asn, D-Gln, o D-Arg. En otra realización, X^{13} es Glu, Asn, Gln, Arg, D-Glu, D-Asn, D-Gln, o D-Arg. En otra realización, X^{16} es un residuo de aminoácido ácido. En otra realización, X^{17} es Arg, Lys, Orn, D-Arg, D-Lys, o D-Orn. En otra realización, X^{21} es Leu o D-Leu. En otra realización, X^{22} es Ala, Val, Leu, D-Ala, D-Val, o D-Leu.

[0051] En otra realización, X^1 está ausente; X^{13} es un residuo de aminoácido ácido, Arg, o D-Arg; X^{14} es un residuo de aminoácido básico, Asn, Glu, D-Asn, o D-Glu; y X^2 a X^{12} y X^{15} a X^{23} son como se definen anteriormente en la Fórmula I.

[**0052**] En otra realización, X^1 está ausente; X^2 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; X^3 es Leu o D-Leu; X^4 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; X^5 es Lys, Orn, Gln, Asn, D- Lys, D-Orn, D-Gln, o D-Asn; X^6 es Lys, Orn, Gln, Asn, D-Lys, D-Orn, D-Gln o D-Asn; X^7 es Leu, Gly, Nal, D-Leu, o D-Nal; X^8 es Ala, Trp, Gly, Leu, Phe, Nal, D-Ala, D-Trp, D-Leu, D-Phe, o D-Nal; X^9 es Asp, Glu, Gln, Lys, D-Asp, D-Glu, D-Gln, o D-Lys; X^{11} es Leu, Gly, D-Leu, o Aib; X^{12} es Asp, Glu, Asn, D-Asp, D-Glu, o D-Asn; X^{13} es Asn, Gln, Glu, Arg, D-Asn, D-Gln, D-Glu, o D-Arg; X^{16} es Asp, Arg, Glu, D-Asp, D-Arg, o D-Glu; X^{17} es Lys, Arg, Orn, Asn, Glu, D-Lys, D-Arg, D-Orn, D-Asn, o D-Glu; X^{20} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu; y/o X^{22} es Ala, Val, Leu, D-Ala, D-Val, o D-Leu; y X^{10}, X^{14}, X^{15}, X^{19}, X^{21}, y X^2 son como se definen anteriormente en la Fórmula I.

[0053] En otra realización, X^1 está ausente; X^9 es Glu o D-Glu; X^{12} es Glu o D-Glu; X^{13} es Asn, Glu, D-Asn, o D-Glu; X^{14} es Leu o D-Leu; X^{15} es Leu o D-Leu; X^{16} es Glu o D-Glu; X^{17} es Arg, Lys, D-Arg, o D-Lys; X^{18} es Phe o D-Phe; X^{19} es Leu o D-Leu; X^{21} es Leu o D-Leu; y/o X^{22} es Val o D-Val; y X^2 a X^8, X^{10}, X^{11}, X^{20}, y X^{23} son como se definen anteriormente en la Fórmula I.

[**0054**] En otra realización, X^1 está ausente; X^2 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; X^3 es Leu o D-Leu; X^4 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; X^5 es Lys, Orn, Gln, Asn, D-Lys, D-Orn, D-Gln, o D-Asn; X^6 es Lys, Orn, Gln, Asn, D-Lys, D-Orn, D-Gln o D-Asn; X^7 es Leu, Gly, Nal, D-Leu, o D-Nal; X^8 es Ala, Trp, Gly, Leu, Phe, Nal, D-Ala, D-Trp, D-Leu, D-Phe, o D-Nal; X^9 es Glu o D-Glu; X^{11} es Leu, D-Leu, Gly, o Aib; X^{12} es Glu o D-Glu; X^{13} es Asn, Glu, D-Asn, o D-Glu; X^{14} es Leu o D-Leu; X^{15} es Leu o D-Leu; X^{16} es Glu o D-Glu; X^{17} es Arg, Lys, D-Arg, o D-Lys; X^{18} es Phe o D-Phe; X^{19} es Leu o D-Leu; X^{20} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu; X^{21} es Leu o D-Leu; y/o X^{22} es Val o D-Val; y X^{10} y X^{23} son como se definen anteriormente en la Fórmula I.

[**0055**] En otra realización, X^1 está ausente, sólo uno de X^5 y X^6 es un residuo de aminoácido básico, y el otro de X^5 y X^6 es Gln, Asn, D-Gln, o D-Asn.

[**0056**] En otra realización, Y1 o Y2 está ausente o es una secuencia que tiene de uno a siete residuos de aminoácido. En otra realización, uno o más de los residuos de aminoácido de la secuencia de aminoácidos es un residuo de aminoácido ácido. En otra realización, uno o más de los residuos de aminoácido de la secuencia de aminoácidos es un residuo aminoácido básico.

[**0057**] En otra realización, uno de X^5 y X^6 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn, y el otro de X^5 y X^6 es Gln, Asn, D-Gln, o D-Asn.

[**0058**] En otra realización, cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido.

[0059] En otra realización, cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido.

[**0060**] En otra realización, X^1 está ausente; uno de X^7, X^8, X^{10}, X^{11}, X^{14}, y X^{15} es Gly; y X^1 a X^6, X^9, X^{12}, X^{13}, y X^{16} a X^{23} son distintos de Gly.

[**0061**] En otra realización, X^1 está ausente; X^{11} es Gly; y cada uno de X^7, X^8, X10, X^{14}, y X^{15} es distinto de Gly

[**0062**] En otra realización, X^1 está ausente; X^2 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; X^3 es Leu o D-Leu; X^4 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; X^5 es Gln o D-Gln; X^6 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; X^7 es Leu, Nal, D-Leu, o D-Nal; X^8 es Ala, Trp, D-Ala, o D-Trp; X^9 es Glu o D-Glu; X^{10} es Leu o D-Leu; X^{11} es Gly; X^{12} es Glu o D-Glu; X^{13} es Asn o D-Asn; X^{14} es Leu, Trp, D-Leu, o D-Trp; X^{15} es Leu o D-Leu; X^{16} es Glu o D-Glu; X^{17} es Arg o D-Arg; X^{18} es Phe o D-Phe; X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe; X^{20} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu; X^{21} es Leu o D-Leu; X^{22} es Val o D-Val; y X^{23} es Inp. En una

realización, el péptido de fórmula I es un péptido tal como se muestra en la tabla 3 a continuación:

Tabla 3

Péptido 2	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO.2)
Péptido 3	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO.3)
Péptido 4	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO.4)
Péptido 5	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO.5)
Péptido 6	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO.6)
Péptido 7	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO.7)
Péptido 8	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO.8)
Péptido 9	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO.9)
Péptido 94	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 94)
Péptido 95	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. N0.95)
Péptido 96	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 96)
Péptido 97	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 97)
Péptido 98	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 98)
Péptido 99	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 99)
Péptido 100	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 100)
Péptido 101	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 101)
Péptido 214	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 214)
Péptido 215	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 215)

(continuación)

Péptido 216	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 216)
Péptido 217	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 217)
Péptido 218	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 218)
Péptido 219	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 219)
Péptido 220	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 220)
Péptido 221	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 221)
Péptido 306	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 306)
Péptido 307	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 307)
Péptido 308	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 308)
Péptido 309	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 309)
Péptido 310	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 310)
Péptido 311	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 311)
Péptido 312	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 312)
Péptido 313	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 313)
Péptido 398	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 398)
Péptido 399	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 399)
Péptido 400	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 400)
Péptido 401	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 401)

(continuación)

Péptido 402	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 402)
Péptido 403	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 403)
Péptido 404	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 404)
Péptido 405	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu- Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 405)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0063] En otra realización, X^1 está ausente; X^{15} es Gly; y cada uno de X^7, X^8, X^{10}, X^{11}, y X^{14} es distinto de Gly. En una realización, el péptido de fórmula I es:
Péptido 10 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO 10); o
Péptido 102 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 102)
Péptido 222 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 222)
Péptido 314 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 314)
Péptido 406 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 406)
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0064] En otra realización, X^1 está ausente; X^{14} es Gly; y cada uno de X^7, X^8, X^{10}, X^{11}, y X_{15} es distinto de Gly. En una realización, el péptido de fórmula I es:
Péptido 11 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO 11); o
Péptido 103 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 103)
Péptido 223 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 223)
Péptido 315 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 315)
Péptido 407 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO 407)
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0065] En otra realización, X^1 está ausente; X^{10} es Gly; y cada uno de X^7, X^8, X^{11}, X^{14}, y X^{15} es distinto de Gly. En una realización, el péptido de fórmula I es:
Péptido 12 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO 12); o
Péptido 104 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 104)
Péptido 224 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 224)
Péptido 316 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 316)
Péptido 408 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO 408)
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[**0066**] En otra realización, X^1 está ausente; X^8 es Gly; y cada uno de X^7, X^{10}, X^{11}, X^{14}, y X^{15} es distinto de Gly. En una realización, el péptido de fórmula I es:
Péptido 13 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO 13); o
Péptido 105 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ.

ID. NO. 105)
Péptido 225 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 225)
Péptido 317 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 317)
Péptido 409 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO 409)
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0067] En otra realización, X^1 está ausente; X^7 es Gly; y cada uno de X^8, X^{10}, X^{11}, X^{14}, y $X1^5$ es distinto de Gly. En una realización, el péptido de fórmula I es:
Péptido 14 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO 14); o
Péptido 106 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 106)
Péptido 226 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 226)
Péptido 318 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 318)
Péptido 410 Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO 410)
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0068] En otra realización, X^1 está ausente; y cada uno de X^7, X^8, X^{10}, X^{11}, X^{14}, y X^{15} es distinto de Gly.

[**0069**] En otra realización, X^1 está ausente; X^2 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; X^3 es Leu o D-Leu; X^4 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; uno de X^5 o X6 es Gln o D-Gln y el otro de X^5 o X^6 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; X^7 es Leu, Nal, D-Leu, o D-Nal; X^8 es Ala, Leu, Trp, Nal, D-Ala, D-Leu, D-Trp, o D-Nal; X^9 es Glu o D-Glu; X^{10} es Leu, Trp, Nal, D-Leu, D-Trp, o D-Nal; X^{11} es Leu, D-Leu o Aib; X^{12} es Glu o D-Glu; X^{13} es Asn, Gln, D-Asn, o D-Gln; X^{14} es Leu, Trp, D-Leu, o D-Trp; X^{15} es Leu o D-Leu; X^{16} es Glu o D-Glu; X^{17} es Arg, Lys, D-Arg, o D-Lys; X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe; X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe; X^{20} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu; X^{21} es Leu o D-Leu; X^{22} es Val, Leu, D-Val, o D-Leu; y X^{23} es Inp.

[0070] En otra realización, X^1 está ausente; X^2 es Lys o D-Lys; X^3 es Leu o D-Leu; X^4 es Lys o D-Lys; X^5 es Glu o D-Glu; X^6 es Lys o D-Lys; X^7 es Leu o D- Leu; X^8 es Ala o D-Ala; X^9 es Glu o D-Glu; X^{10} es Leu o D-Leu; X^{11} es Leu o D- Leu; X12 es Glu o D-Glu; X^{13} es Asn o D-Asn; X^{14} es Leu o D-Leu; X^{15} es Leu o D- Leu; X^{16} es Glu o D-Glu; X^{17} es Arg o D-Arg; X^{18} es Phe o D-Phe; X^{19} es Leu o D-Leu; X^{20} es Asp o D-Asp; X^{21} es Leu o D-Leu; X^{22} es Val o D-Val; y/o X^{23} es Inp.

[**0071**] En otra realización, X^3 es distinto de Lys o D-Lys; X^9 es distinto de Trp o D-Trp; X^{11} es distinto de Glu, Trp, D-Glu, o D-Trp; X^{12} es distinto de Trp, Leu, D-Trp, o D-Leu; X^{13} es distinto de Trp o D-Trp; X^{15} es distinto de Lys, Trp, D-Lys, o D-Trp; X^{16} es distinto de Trp o D-Trp; X^{17} es distinto de Trp, Leu, D-Trp, o D-Leu; X^{18} es distinto de Trp o D-Trp; X^{19} es distinto de Lys, Glu, Trp, Nal, D-Lys, D-Glu, D-Trp, o D-Nal; y/o X^{22} es distinto de Val o D-Val.

[**0072**] En otra realización, el péptido de fórmula I es uno de los péptidos expuestos en la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4.

Péptido 15	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 15)
Péptido 16	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 16)
Péptido 17	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu- Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 17)
Péptido 18	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 18)
Péptido 19	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 19)
Péptido 20	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 20)
Péptido 21	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 21)
Péptido 22	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 22)
Péptido 23	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 23)
Péptido 24	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 24)
Péptido 25	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 25)
Péptido 26	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 26)
Péptido 27	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 27)
Péptido 28	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 28)

(continuación)

Péptido 29	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 29)
Péptido 30	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 30)
Péptido 31	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 31)
Péptido 32	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 32)
Péptido 33	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 33)
Péptido 34	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 34)
Péptido 35	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 35)
Péptido 36	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 36)
Péptido 37	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 37)
Péptido 38	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 38)
Péptido 39	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 39)
Péptido 40	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp (SEQ. ID. NO. 40)
Péptido 107	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 107)
Péptido 108	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 108)
Péptido 109	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 109)
Péptido 110	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 110)
Péptido 111	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 111)
Péptido 112	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 112)
Péptido 113	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 113)

(continuación)

Péptido 114	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 114)
Péptido 115	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 115)
Péptido 116	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 116)
Péptido 117	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 117)
Péptido 118	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 118)
Péptido 119	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 119)
Péptido 120	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 120)
Péptido 121	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 121)
Péptido 122	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 122)
Péptido 123	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 123)
Péptido 124	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 124)
Péptido 125	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 125)
Péptido 126	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 126)
Péptido 127	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 127)
Péptido 128	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 128)
Péptido 129	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 129)
Péptido 130	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 130)
Péptido 131	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 131)
Péptido 132	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip (SEQ. ID. NO. 132)

(continuación)

Péptido 227	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 227)
Péptido 228	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 228)
Péptido 229	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 229)
Péptido 230	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 230)
Péptido 231	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 231)
Péptido 232	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 232)
Péptido 233	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 233)
Péptido 234	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 234)
Péptido 235	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 235)
Péptido 236	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 236)
Péptido 237	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 237)
Péptido 238	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 238)
Péptido 239	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 239)
Péptido 240	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 240)
Péptido 241	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 241)
Péptido 242	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 242)
Péptido 243	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 243)
Péptido 244	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 244)
Péptido 245	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 245)

(continuación)

Péptido 246	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 246)
Péptido 247	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 247)
Péptido 248	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 248)
Péptido 249	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 249)
Péptido 250	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 250)
Péptido 251	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 251)
Péptido 252	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro (SEQ. ID. NO. 252)
Péptido 319	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 319)
Péptido 320	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 320)
Péptido 321	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 321)
Péptido 322	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 322)
Péptido 323	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 323)
Péptido 324	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 324)
Péptido 325	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 325)
Péptido 326	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 326)
Péptido 327	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 327)
Péptido 328	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 328)
Péptido 329	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 329)
Péptido 330	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 330)

(continuación)

Péptido 331	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 331)
Péptido 332	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 332)
Péptido 333	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 333)
Péptido 334	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 334)
Péptido 335	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 335)
Péptido 336	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 336)
Péptido 337	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 337)
Péptido 338	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 338)
Péptido 339	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 339)
Péptido 340	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 340)
Péptido 341	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 341)
Péptido 342	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 342)
Péptido 343	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 343)
Péptido 344	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip (SEQ. ID. NO. 344)
Péptido 411	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 411)
Péptido 412	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 412)
Péptido 413	Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 413)
Péptido 414	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 414)
Péptido 415	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 415)

(continuación)

Péptido 416	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 416)
Péptido 417	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 417)
Péptido 418	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 418)
Péptido 419	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu- rg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 419)
Péptido 420	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 420)
Péptido 421	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 421)
Péptido 422	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 422)
Péptido 423	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 423)
Péptido 424	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 424)
Péptido 425	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 425)
Péptido 426	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 426)
Péptido 427	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 427)
Péptido 428	Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 428)
Péptido 429	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 429)
Péptido 430	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 430)
Péptido 431	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 431)
Péptido 432	Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 432)
Péptido 433	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 433)
Péptido 434	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Gln-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 434)

(continuación)

Péptido 435	Lys-Leu-Lys-Gln-Asn-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 435)
Péptido 436	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip (SEQ. ID. NO. 436)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

B. Péptidos de fórmula II

[0073] En una realización, la presente invención proporciona péptidos de 14 a 22 residuos que tienen la siguiente Fórmula II

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-Y^2-R^2 Fórmula II

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
X^1 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es Leu o D-Leu;
X^3 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^4 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn;
X^5 es Leu, D-Leu, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es Leu, Trp, Phe, D-Leu, D-Trp o D-Phe;
X^7 es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^8 es Asn, D-Asn, o un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^9 es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{10} es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{11} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^{13} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{14} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{15} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{16} es Leu o D-Leu;
X^{17} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{18} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 4 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 4 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que de cero a ocho de los residuos de X^1 a X^{17} están ausentes; y
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[**0074**] En otra realización, la presente invención proporciona péptidos de 15 a 22 residuos que tienen la siguiente Fórmula II

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-Y^2-R^2 Fórmula II

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
X^1 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es Leu o D-Leu;
X^3 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^4 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn;
X^5 es Leu, D-Leu, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es Leu, Trp, Phe, D-Leu, D-Trp o D-Phe;
X^7 es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;

X^8 es Asn, D-Asn, o un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^9 es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{10} es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{11} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^{13} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{14} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{15} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{16} es Leu o D-Leu;
X^{17} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{18} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 4 residuos;
Y^2 está ausente;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que de cero a tres de los residuos de X^1 a X^{17} están ausentes; y
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[**0075**] En otra realización, la presente invención proporciona péptidos de 14 residuos que tienen la siguiente Fórmula II

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-Y^2-R^2 Fórmula II

y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
X^1 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es Leu o D-Leu;
X^3 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^4 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn;
X^5 es Leu, D-Leu, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es Leu, Trp, Phe, D-Leu, D-Trp o D-Phe;
X^7 es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^8 es Asn, D-Asn, o un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^9 es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{10} es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{11} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^{13} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{14} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{15} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{16} es Leu o D-Leu;
X^{17} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{18} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 4 residuos;
Y^2 está ausente;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que de cuatro a ocho de los residuos de X^1 a X^{17} están ausentes; y
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[**0076**] En una realización, el péptido de fórmula II es un péptido de 18 residuos.

[0077] En una realización, el péptido de fórmula II es un péptido expuesto en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5.

Péptido 51	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 51)
Péptido 53	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 53)
Péptido 54	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 54)
Péptido 55	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 55)
Péptido 56	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 56)
Péptido 58	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 58)
Péptido 143	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 143)
Péptido 145	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 145)
Péptido 146	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 146)
Péptido 147	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 147)
Péptido 148	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 148)
Péptido 150	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 150)
Péptido 263	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu- Val-azPro (SEQ. ID. NO. 263)
Péptido 265	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 265)
Péptido 266	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 266)
Péptido 267	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 267)

(continuación)

Péptido 268	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 268)
Péptido 270	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 270)
Péptido 355	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 355)
Péptido 357	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 357)
Péptido 358	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 358)
Péptido 359	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 359)
Péptido 360	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 360)
Péptido 362	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 362)
Péptido 447	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 447)
Péptido 449	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 449)
Péptido 450	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 450)
Péptido 451	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 451)
Péptido 452	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 452)
Péptido 454	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 454)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

C. Péptidos de fórmula III

[**0078**] En una realización, la presente invención proporciona péptidos de 15 a 29 residuos que tienen la siguiente Fórmula III

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula III

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:
X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^3 es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^5 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn; o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^7 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^8 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^9 es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;

X^{10} es Leu, Trp, Gly, Nal, D-Leu, D-Trp o D-Nal;
X^{11} es Gly, o un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{13} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu, Gly o D-Leu;
X^{16} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^{17} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{20} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L; y
X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que de cero a ocho residuos de X^2 a X^{22} estan ausentes; y
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[**0079**] En otra realización, la presente invención proporciona péptidos de 22 a 29 residuos que tienen la siguiente Fórmula III

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula III

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:
X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^3 es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^5 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^7 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^8 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^9 es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{10} es Leu, Trp, Gly, Nal, D-Leu, D-Trp o D-Nal;
X^{11} es Gly, o un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{13} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu, Gly o D-Leu;
X^{16} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{17} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{20} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L; y
X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo

de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[**0080**] En otra realización, la presente invención proporciona péptidos de 15 a 21 residuos que tienen la siguiente Fórmula III

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula III

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:
X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^3 es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^5 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^7 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^8 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, D o L;
X^9 es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{10} es Leu, Trp, Gly, Nal, D-Leu, D-Trp o D-Nal;
X^{11} es Gly, o un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{13} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu, Gly o D-Leu;
X^{16} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{17} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, D o L;
X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{20} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L; y
X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en los que de uno a ocho residuos de X^2 a X^{22} están ausentes; y
en los que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

[0081] En otra realización, el péptido de fórmula III tiene 22 residuos de aminoácido de longitud y X^1 está ausente.

[**0082**] En una realización, el péptido de fórmula III es un péptido expuesto en la tabla 6 a continuación.

Tabla 6.

Péptido 186	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 186)
Péptido 187	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 187)
Péptido 188	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 188)
Péptido 189	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 189)
Péptido 190	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 190)
Péptido 191	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 191)
Péptido 192	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 192)
Péptido 193	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 193)
Péptido 194	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 194)
Péptido 195	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 195)
Péptido 196	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 196)
Péptido 197	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 197)
Péptido 198	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 198)
Péptido 199	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 199)
Péptido 200	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 200)
Péptido 201	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 201)

(continuación)

Péptido 202	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 202)
Péptido 203	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 203)
Péptido 204	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 204)
Péptido 205	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 205)
Péptido 206	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 206)
Péptido 207	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 207)
Péptido 208	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 208)
Péptido 209	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 209)
Péptido 210	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 210)
Péptido 211	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 211)
Péptido 212	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 212)
Péptido 213	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 213)
Péptido 490	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 490)
Péptido 491	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 491)
Péptido 492	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 492)
Péptido 493	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 493)
Péptido 494	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 494)
Péptido 495	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 495)
Péptido 496	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 496)

(continuación)

Péptido 497	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 497)
Péptido 498	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 498)
Péptido 499	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 499)
Péptido 500	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 500)
Péptido 501	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 501)
Péptido 502	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 502)
Péptido 503	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 503)
Péptido 504	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 504)
Péptido 505	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 505)
Péptido 506	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 506)
Péptido 507	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 507)
Péptido 508	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 508)
Péptido 509	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 509)
Péptido 510	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 510)
Péptido 511	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 511)
Péptido 512	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 512)
Péptido 513	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 513)
Péptido 514	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 514)
Péptido 515	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 515)

(continuación)

Péptido 516	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 516)
Péptido 517	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 517)
Péptido 518	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Phe-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 518)
Péptido 519	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Gly-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 519)
Péptido 520	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Trp-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 520)
Péptido 521	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 521)
Péptido 522	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 522)
Péptido 523	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Trp-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 523)
Péptido 524	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 524)
Péptido 525	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Leu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 525)
Péptido 526	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Gly-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 526)
Péptido 527	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Trp-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Leu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 527)
Péptido 528	Orn-Leu-Orn-Orn-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 528)
Péptido 529	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 529)
Péptido 530	Lys-Leu-Lys-Lys-Asn-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 530)
Péptido 531	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Arg-Asp-Leu-Leu-Asn-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 531)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0083] En otras realizaciones, la presente invención incluye miméticos de ApoA-I en los que uno o más de sus enlaces amida está opcionalmente sustituido con un enlace distinto a amida, incluyendo, pero sin limitación, una amida sustituida o un isóstero de amida. Por lo tanto, aunque diversos residuos X^1 a X^{23}, Y^1 e Y^2 en las Fórmulas I, II, y III se describen en términos de aminoácidos, en realizaciones particulares de la invención, está presente un enlace no amida en lugar de uno o más enlaces amida.

[0084] En otra realización, el átomo de nitrógeno de uno o más de los enlaces amida de los miméticos de ApoA-I están sustituidos, de manera que el enlace amida sustituido tiene la fórmula -C(O)NR'-, en la que R' es alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_5-C_{20}), aralquilo (C_6-C_{26}), heteroarilo de 5-20 miembros o

alcheteroarilo de 6-26 miembros. En otra realización, R' está sustituido con -OR, -SR, -NRR, -NO_2, -CN, halógeno, -SO_2R, -C(O)R, -C(O)OR y -C(O)NRR, en las que cada R es independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo.

[0085] En otra realización, un enlace no amida reemplaza uno o más de los enlaces amida de los miméticos de ApoA-I e incluye, pero no se limita a, -CH_2NH-, -CH_2S-, -CH_2CH_2-, -CH=CH- (cis y trans), -C(O)CH_2-, -CH(OH)CH_2- y –CH_2SO-. Los compuestos que tienen dichos enlaces no amida y los procedimientos para preparar tales compuestos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Spatola, marzo de 1983, Vega Data Vol 1, Número 3; Spatola, 1983, "Peptide Backbone Modifications" en: Chemistry and Biochemistry of Amino Acids Peptides and Proteins, Weinstein, ed, Marcel Dekker, Nueva York, pág 267 (revisión general); Morley, 1980, Trends Pharm Sci 1: 463-468; Hudson et al, 1979 , Int J. Prot Res 14: 177-185 (-CH_2NH-, -CH_2CH_2-); Spatola et al, 1986, Life Sci. 38: 1243-1249 (-CH_2-S); Hann, 1982, J. Chem Soc Perkin Trans I. 1: 307-314 (-CH-, cis y trans); Almquist et al, 1980, J. Med. Chem. 23: 1392-1398 (-$COCH_2$-); Jennings-Blanco et al, Tetrahedron Lett 23: 2533 (-$COCH_2$-); solicitud de patente europea EP 45665 (1982) CA 97:39405 (-CH(OH)CH_2-); Holladay et al, 1983, Tetrahedron Lett 24: 4401-4404 (-C(OH)CH_2-); y Hruby, 1982, Life Sci . 31: 189-199 (-CH_2-S-).

[**0086**] Además, se pueden sustituir uno o más de los enlaces amida de los miméticos de ApoA-I por uno o más peptidomiméticos o grupos miméticos de amida que no interfieren significativamente con la estructura o actividad de los péptidos. Los grupos miméticos de amida adecuados se describen, por ejemplo, en Olson et al., 1993, J. Med. Chem. 36: 3039-3049.

[**0087**] En algunas realizaciones, el mimético de ApoA-I está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. La sal se puede formar en el extremo C-terminal o extremo N-terminal o en una cadena lateral de residuo de aminoácido ácido o básico.

[0088] En algunas realizaciones, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal metálica, sal de amina orgánica, o una sal de adición de ácido.

[0089] Las sales metálicas pueden surgir de la adición de una base inorgánica al péptido de fórmula I, II, o III. La base inorgánica consiste en un catión metálico emparejado con un contraión básico, tal como, por ejemplo, hidróxido, carbonato, bicarbonato, o fosfato. El metal puede ser un metal alcalino, metal alcalinotérreo, metal de transición, o metal del grupo principal. En algunas realizaciones, el metal es litio, sodio, potasio, cerio, magnesio, manganeso, hierro, calcio, aluminio o zinc.

[0090] Las sales de aminas orgánicas pueden surgir de la adición de una amina orgánica al péptido de fórmula I, II, o III. En algunas realizaciones, la amina orgánica es trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, piperidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, dibencilamina, piperazina, piridina, pirazina, o pipirazina.

[0091] Las sales de adición de ácido surgen de la adición de un ácido al péptido de Fórmula I, II, o III. En algunas realizaciones, el ácido es orgánico. En algunas realizaciones, el ácido es inorgánico. En otras realizaciones, el ácido es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, ácido fosfórico, ácido isonicotínico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido gentisínico, ácido glucónico, ácido glucarónico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutámico, ácido pantoténico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido cítrico o ácido maleico. En todavía otras realizaciones, la sal de adición de ácido es una sal de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, sulfito, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, tartrato, bitartrato, ascorbato, gentisinato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, pantotenato, acetato, fumarato, succinato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluilsulfonato, citrato, o maleato.

[0092] En algunas realizaciones, R^1 es un grupo protector de amino. En algunas realizaciones, el grupo protector de amino es: alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_5-C_{20}), aralquilo (C_6-C_{26}), heteroarilo de 5-20 miembros o alcheteroarilo de 6-26 miembros; -C(O)R; -C(O)O, -SO_2R; o -SR, en los que R es H o alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_5-C_{20}), aralquilo (C_6-C_{26}), heteroarilo de 5-20 miembros o alcheteroarilo de 6-26 miembros. En otras realizaciones, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_5-C_{20}), aralquilo (C_6-C_{26}), heteroarilo de 5-20 miembros o alcheteroarilo de 6-26 miembros está sustituido con uno o más de –OR^a, -SR^a, -NR^aR^a, -NO_2, -CN, halógeno, -SO_2R^a, -C(O)R^a, -C(O)OR^a y -C(O)NR^aR^a, en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo. Cuando R^1 es H, el número de grupos protectores de amino en el mimético de ApoA-I es cero; y cuando R^1 es un grupo protector de amino, el número de grupos protectores de amino en el mimético de ApoA-I es 1.

[0093] En otras realizaciones, el grupo protector de amino es: dansilo; metoxicarbonilo; etoxicarbonilo; 9-fluorenilmetoxicarbonilo; 2-cloroetoxicarbonilo; 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; 2-feniletoxicarbonilo; t-butoxicarbonilo; benciloxicarbonilo; p-metoxibenciloxicarbonilo; p-nitrobenciloxicarbonilo; o-nitrobenciloxicarbonilo; p-bromobenciloxicarbonilo; p-clorobenciloxicarbonilo; p-yodobenciloxicarbonilo; 2,4-diclorobenciloxicarbonilo; difenilmetoxicarbonilo; 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo; fenoxicarbonilo; 2,4,6-tri-t-butilpenoxicarbonilo; 2,4,6-trimetilbenciloxicarbonilo; formilo; acetilo; cloroacetilo; tricloroacetilo; trifluoroacetilo; fenilacetilo; picolinoílo; benzoílo;

p-fenilbenzoilo; ftaloílo; metilo; t-butilo; alilo; [2-(trimetilsilil)etoxi] metilo; 2,4-dimetoxibencilo; 2,4-dinitrofenilo; bencilo; 4-metoxibencilo; difenilmetilo; trifenilmetilo; bencenosulfenilo; o-nitrobencenosulfenilo; 2,4 dinitrobencenosulfenilo; p-toluenosulfonilo; bencenosulfonilo; 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonilo; 2,4,6-trimetoxibencenosulfonilo; 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonilo; pentametilbencenosulfonilo; 4-metoxibencenosulfonilo; 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo; o bencilsulfonilo. En otras realizaciones, el grupo protector de amino es acetilo, formilo, o dansilo.

[0094] En algunas realizaciones, R^2 es un grupo protector de carboxilo. En algunas realizaciones, el grupo protector de carboxilo es: O-alquilo (C_1-C_6), O-alquenilo (C_2-C_6), O-alquinilo (C_2-C_6), O-arilo (C_5-C_{20}), O-aralquilo (C_6-C_{26}), O-heteroarilo de 5-20 miembros u O-alcheteroarilo de 6-26 miembros; -NRR, en el que R es H o alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_5-C_{20}), aralquilo (C_6-C_{26}), heteroarilo de 5-20 miembros o alcheteroarilo de 6-26 miembros. En otras realizaciones, el alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_5-C_{20}), aralquilo (C_6-C_{26}), heteroarilo de 5-20 miembros o alcheteroarilo de 6-26 miembros está sustituido con uno o más de $–OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^a$, $-NO_2$, -CN, halógeno, $-SO_2R^a$, $-C(O)R^8$, $-C(O)OR^a$ y $-C(O)NR^aR^a$, en las que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo. Cuando R^1 es H, el número de grupos protectores de amino en el mimético de ApoA-I es cero; y cuando R^1 es un grupo protector de carboxilo, el número de grupos protectores de amino en el mimético de ApoA-I es 1.

[**0095**] En otras realizaciones, el grupo protector de carboxilo es metoxi; etoxi; 9-fluorenilmetoxi; metoximetoxi; metiltiometoxi; tetrahidropiranoxi; tetrahidrofuranoxi; metoxietoximetoxi; benciloximetoxi; fenaciloxi; p-bromofenaciloxi; α-metilfenaciloxi; p-metoxifenaciloxi; desiloxyi; 2-cloroetoxi; 2,2,2-tricloroetoxi, 2-metiltioetoxi; 2-(p-toluenosulfonil)metoxi; t-butoxi; ciclopentoxi; ciclohexoxi; aliloxi; metaliloxi; cinamoxi; α-metilcinamoxi; fenoxi; 2,6-dimetilfenoxi; 2,6-diisopropilfenoxi; benciloxi; trifenilmetoxi; difenilmetoxi; 2,4,6-trimetilbenciloxi; p-bromobenciloxi; o-nitrobenciloxi; N,N-dimetilamido; pirrolidinilo; o piperidinilo.

[**0096**] También se incluyen dentro del alcance de la invención formas protegidas del mimético de ApoA-I, es decir, formas del mimético de ApoA-I en el que uno o más de sus grupos $–NH_2$ o -COOH están protegidos con un grupo protector. En una realización, uno o más grupos $–NH_2$ están protegidos con un grupo protector de amino tal como se ha descrito anteriormente. En otra realización, uno o más grupos -COOH están protegidos con un grupo protector de carboxilo tal como se ha descrito anteriormente.

[0097] En una realización, los miméticos de ApoA-I tienen la capacidad de formar una hélice α anfipática en presencia de uno o más lípidos. Por "anfipático" se entiende que la hélice α tiene caras opuestas hidrófilas e hidrófobas orientadas a lo largo de su eje largo, es decir, una cara de la hélice proyecta principalmente cadenas laterales hidrófilas mientras que la cara opuesta proyecta principalmente cadenas laterales hidrófobas. Las figuras 1A y IB presentan dos vistas ilustrativas de las caras opuestas hidrófila e hidrófoba de una hélice α anfipática idealizada de ejemplo. La figura 1A es un diagrama de rueda helicoidal de Schiffer-Edmundson (Schiffer y Edmundson, 1967, Biophys J. 7: 121-135). En la rueda, el eje largo de la hélice es perpendicular a la página. Comenzando con el extremo N-terminal, los residuos de aminoácido sucesivos (representados por círculos) están distribuidos radialmente alrededor del perímetro de un círculo en intervalos de 100º. Por lo tanto, el residuo de aminoácido n + 1 está situado 100º desde el residuo n, el residuo n + 2 está situado 100º desde el residuo n + 1, y así sucesivamente. La situación de 100º representa 3,6 residuos de aminoácido por giro que se observan habitualmente en una hélice α idealizada. En la figura 1A, las caras opuestas hidrófila e hidrófoba de la hélice son claramente visibles; los residuos de aminoácido hidrófilos se representan como círculos abiertos y los residuos de aminoácido hidrófobo se representan como círculos sombreados.

[0098] La figura 1B presenta un diagrama de red helicoidal de la hélice anfipática idealizada de la figura 1A. (Lim, 1978, FEBS Lett 89: 10-14.). En un diagrama de red helicoidal habitual, la hélice α se presenta como un cilindro que se ha cortado a lo largo del centro de su cara hidrofílica y se ha aplanado. Por lo tanto, el centro de la cara hidrófoba, determinado por el momento hidrófobo de la hélice (Eisenberg et al, 1982, Nature 299: 371-374), se encuentra en el centro de la figura y está orientado de manera que sale del plano de la página. Una ilustración del cilindro helicoidal antes de ser cortado y aplanado se representa en la figura 1C. Cortando el cilindro a lo largo de diferentes planos, se pueden observar diferentes vistas de la misma hélice anfipática, y se puede obtener diferente información sobre las propiedades de la hélice.

[**0099**] Aunque no esté vinculado a ninguna teoría particular, se cree que ciertas propiedades estructurales y/o físicas de la hélice anfipática formada por el mimético de ApoA-I pueden ser importantes para la actividad. Estas propiedades incluyen el grado de anfipaticidad, la hidrofobicidad global, la hidrofobicidad media, los ángulos hidrófobos e hidrófilos, el momento hidrófobo, el momento hidrófobo promedio, y la carga neta de la hélice α.

[**0100**] El grado de anfipaticidad (grado de asimetría de hidrofobicidad) de la hélice anfipática formada por los miméticos de ApoA-I se puede cuantificar convenientemente mediante el cálculo del momento hidrofóbico (μ_H) de la hélice. Los procedimientos para el cálculo de μ_H para una secuencia de péptido particular son bien conocidos en la técnica, y se describen, por ejemplo, en Eisenberg, 1984, Ann. Rev. Biochem. 53: 595 a 623. El μ_H real obtenido para un péptido particular dependerá del número total de residuos de aminoácido que componen el péptido. Por lo

tanto, generalmente no es informativo comparar directamente los μ_H para péptidos de diferentes longitudes.

[**0101**] Los anfipaticidades de péptidos de diferentes longitudes se pueden comparar directamente mediante el momento hidrofóbico promedio (<μ_H>). El momento hidrofóbico promedio se puede obtener dividiendo μ_H por el número de residuos en la hélice (es decir, <μ_H> = μ_H/N). En general, los miméticos de ApoA-I que muestran un <μ_H> en el intervalo de 0,45 a 0,65, tal como se determina usando la escala de hidrofobicidad consenso normalizada de Eisenberg (Eisenberg, 1984, J. Mol Biol 179: 125-142) se consideran que están dentro del alcance de la invención. En una realización, <μ_H> está en el intervalo de 0,50 a 0,60.

[0102] La hidrofobicidad global o total (H_0) de un péptido puede calcularse convenientemente tomando la suma algebraica de las hidrofobicidades de cada residuo de aminoácido en el péptido (es decir, $H_o = \sum_{i=1}^{N} H_i$), donde N es el número de residuos de aminoácido en el péptido y H_i es la hidrofobicidad del residuo de aminoácido i). La hidrofobicidad promedia (<H_0>) es la hidrofobicidad dividida por el número de residuos de aminoácido (es decir, <H_0> H_0/N). En general, los miméticos de ApoA-I que muestran una hidrofobicidad promedio en el intervalo de -0,050 a -0,070, tal como se determina utilizando la escala de hidrofobicidad consenso normalizada de Eisenberg (Eisenberg, 1984, J. Mol Biol 179:125-142) se consideran que están dentro del alcance de la invención. En una realización, la hidrofobicidad promedio está en el intervalo de -0,030 a -0,055.

[**0103**] La hidrofobicidad total de la cara hidrofóbica (H_0^{pho}) de una hélice anfipática puede obtenerse tomando la suma de las hidrofobicidades de los *N* residuos de aminoácido hidrófobos que se encuentran en el ángulo hidrófobo tal como se define a continuación (es decir, $H_o^{pho} = \sum_{i=1}^{N} H_i$ donde H_i es tal como se define anteriormente y N_H es el número total de residuos de aminoácido hidrófobos en la cara hidrofóbica). La hidrofobicidad promedio de la cara hidrofóbica (<H_0^{pho}>) es H_o^{pho}/N_H, donde N_H es como se define anteriormente. En general, los miméticos de ApoA-I que muestran un <H_0^{pho}> en el intervalo de 0,90 a 1,20, tal como se determina usando la escala de hidrofobicidad consenso de Eisenberg (Eisenberg, 1984, supra; Eisenberg et al, 1982, supra) se consideran que están dentro del alcance de la invención. En una realización, el <H_0^{pho}> está en el intervalo de 0,94 a 1,10.

[**0104**] El ángulo hidrófobo (ángulo pho) se define generalmente como el ángulo o arco cubierto por el tramo continuo más largo de residuos de aminoácido hidrófobos cuando el péptido está dispuesto en la representación de rueda helicoidal de Schiffer-Edmundson (es decir, el número de residuos hidrófobos contiguos en la rueda multiplicado por 20º). El ángulo hidrófilo (ángulo phi) es la diferencia entre 360º y el ángulo pho (es decir, 360º-ángulo pho). Los expertos en la técnica reconocerán que los ángulos pho y phi pueden depender, en parte, del número de residuos de aminoácido en el péptido. Por ejemplo, en referencia a la figura 2, se puede observar que sólo 18 residuos de aminoácido se ajustan alrededor de una rotación de la rueda helicoidal de Schiffer-Edmundson para el péptido de 22 unidades de consenso Segrest Pro-Val-Leu-Asp-Glu-Phe-Arg-Glu-Lys-Leu-Asn-Glu-Glu-Leu-Glu-Ala-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys (SEQ ID. NO 1). Cuantos menos residuos de aminoácido dejan un hueco en la rueda; más residuos de aminoácido provocan que ciertas posiciones de la rueda sean ocupadas por más de un residuo de aminoácido.

[**0105**] En el caso de péptidos que tienen 15 o más residuos de aminoácido, tales como un mimético de ApoA-I que tiene de 15 a 29 residuos, un tramo "continuo" de residuos de aminoácido hidrófobos se entiende que al menos un residuo de aminoácido en posiciones a lo largo de la rueda que contiene dos o más residuos de aminoácido es un residuo de aminoácido hidrófobo. Por lo tanto, en referencia a la figura. 2, el ángulo pho es el arco cubierto por los residuos 16, 2, 6, 17, 10, 3 y 14 a pesar de la aparición de un residuo hidrófilo en la posición 20, ya que el residuo en la posición 2, que comparte la misma posición en el rueda, es un residuo hidrófobo. Habitualmente, los miméticos de ApoA-I que tienen un ángulo pho en el intervalo de 160º a 220º se consideran que están dentro del alcance de la invención. En algunas realizaciones, el ángulo pho está en el intervalo de 180º a 200º.

[**0106**] En el péptido 16 (Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 16)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un mimético de ApoA-I ilustrativo, los residuos de aminoácido cargados positivamente están agrupados en el último giro N-terminal de la hélice. Aunque no se esté vinculado por ninguna teoría particular, se cree que el grupo de residuos básicos en el extremo N-terminal estabiliza la hélice a través de interacciones electrostáticas de dipolo de hélice-carga (NH_3^+). También se cree que la estabilización se produce a través de interacciones hidrofóbicas entre las cadenas laterales de lisina y el núcleo de la hélice (véase, Groebke, et al, 1996, Proc Natl Acad Sci EE.UU. 93: 4025-4029; Esposito et al, 1997, Biopolymers 41: 27-35).

[0107] Con la excepción de la agrupación N-terminal cargada positivamente, las cargas negativas en el péptido 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se distribuyen sobre el resto de la cara hidrofílica, con al menos un residuo de aminoácido (ácido) cargado negativamente por giro, dando como resultado un tramo continuo de cargas negativas a lo largo de la cara hidrofílica de la hélice. Una carga positiva se encuentra en el residuo 16, que contribuye potencialmente a la estabilidad de la hélice mediante la formación de un puente salino con un residuo

ácido un giro de distancia de la hélice.

[**0108**] Se cree que los estudios de RMN del péptido 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo indicarían que los residuos de aminoácido 13, 14, 17 y 20 del péptido forman un grupo hidrófobo cerca del extremo C-terminal de la hélice. Phe-17 está centrado en este grupo y se cree que juega un papel importante en la estabilización del grupo hidrófobo.

[**0109**] Aunque no está vinculado por ninguna teoría particular, se cree que el grupo hidrófobo formado por los residuos 13, 14, 17, y 20 del péptido 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es significativo para efectuar la unión a lípidos y la activación a LCAT. Se espera que los péptidos anfipáticos se unan a fosfolípidos señalando sus caras hidrofóbicas hacia las cadenas de alquilo de los grupos lipídicos. Por lo tanto, se cree que este grupo altamente hidrófobo contribuye a las fuertes afinidades de lípidos observadas para los miméticos de ApoA-I de la invención. Dado que la unión a lípidos es un requisito previo para la activación de LCAT, se cree que esta agrupación hidrófoba es también esencial para la activación de LCAT.

[**0110**] Los residuos aromáticos pueden ser importantes en el anclaje de péptidos y proteínas a lípidos (De Kruijff, 1990, Biosci Rep 10: 127-130; O'Neil y De Grado, 1990, Science 250: 645-651; Blondelle et al., 1993, Biochim Biophys Acta 1.202: 331-336). Por lo tanto, se cree además que Phe-17, que se coloca en el centro de la agrupación hidrófoba, también puede desempeñar un papel clave en el anclaje del péptido 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un lípido.

[**0111**] El eje largo de la hélice α formada por los miméticos de ApoA-I habitualmente tiene una forma global curvada. En hélices anfipáticas típicas, se ha encontrado que las longitudes de los enlaces de hidrógeno de las caras hidrófila e hidrófoba varían de manera que el lado hidrófobo de la hélice es cóncavo (Barlow y Thornton, 1988, J. Mol Biol 201: 601-619; Zhou et al, 1992, J. Am Chem Soc 33: 11174-11183; Gesell et al, 1997, J. Biomol NMR 9: 127-135). Aunque no está vinculado por la teoría, se cree que la curvatura global de la cara hidrofóbica de la hélice puede ser importante en la unión de complejos discoidales; una hélice curvada permite que el péptido "se ajuste" mejor alrededor de los bordes de las partículas discoidales, incrementando así la estabilidad del complejo péptido-disco.

[**0112**] En el modelo estructural generalmente aceptado de ApoA-I, las α-hélices anfipáticas se empaquetan alrededor del borde de la HDL discoidal (véase, Figura 4B). En este modelo, se supone que las hélices están alineadas con sus caras hidrofóbicas apuntando hacia las cadenas acilo de los lípidos (Brasseur et al, 1990, Biochim Biophys Acta 1043: 245-252). Las hélices están dispuestas de una manera antiparalela, y se cree que un efecto cooperativo entre las hélices contribuye a la estabilidad del complejo de HDL discoidal (Brasseur et al., Supra). Se ha propuesto que un factor que contribuye a la estabilidad del complejo de HDL discoidal es la existencia de interacciones iónicas entre residuos ácidos y básicos que dan lugar a la formación de puentes salinos o puentes de hidrógeno intermoleculares entre residuos en hélices antiparalelas adyacentes. En este modelo, los péptidos no se consideran como una sola entidad, sino como en interacción con al menos otras dos moléculas peptídicas vecinas (Figura 4B).

[**00113]** También es generalmente aceptado que la formación de enlaces de hidrógeno o puentes salinos intramoleculares entre residuos ácidos y básicos, respectivamente, en las posiciones i e i + 3 de la hélice estabiliza la estructura helicoidal (Marqusee et al:, 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84 (24): 8898-8902).

[**00114]** Por lo tanto, los miméticos de ApoA-I tienen la capacidad de formar enlaces de hidrógeno intermoleculares entre sí cuando se alinean de una manera antiparalela con sus caras hidrofóbicas apuntando en la misma dirección, como sería el caso cuando los péptidos están unidos a lípidos. Los miméticos de ApoA-I también tienen la capacidad de formar enlaces de hidrógeno o puentes salinos intramoleculares cerca de los extremos N y C-terminales de la hélice.

[**00115**] Además, cuando se disponen de esta manera antiparalela, las hélices están estrechamente empaquetadas; no hay impedimento estérico que evite el contacto cercano entre las hélices. Los miméticos de ApoA-I tienen la capacidad de empaquetarse estrechamente e interaccionar iónicamente para formar puentes salinos y/o enlaces de hidrógeno intramoleculares y/o intermoleculares cuando se unen a los lípidos de una manera antiparalela.

[**00116]** Los miméticos de ApoA-I se pueden autoasociar. El fenómeno de la autoasociación depende de las condiciones de pH, concentración de péptido y fuerza iónica, y puede dar lugar a diversos estados de asociación, desde formas monoméricas a varias formas multiméricas (Figura 4A). El núcleo hidrófobo de los agregados de péptidos favorece las interacciones hidrofóbicas con los lípidos. La capacidad de los péptidos para agregarse incluso a concentraciones muy bajas puede favorecer su unión a lípidos. Se cree que en el núcleo de los agregados de péptidos, las interacciones péptido-péptido también tienen lugar y pueden competir con las interacciones lípido-péptido.

[00117] El núcleo hidrófobo de los agregados de los miméticos de ApoA-I favorece las interacciones hidrofóbicas con los lípidos. La capacidad de los miméticos de ApoA-I para agregarse incluso a concentraciones muy bajas puede favorecer su unión a lípidos. Las interacciones entre los miméticos de ApoA-I y los lípidos conducen a la

formación de complejos péptido-lípido. Tal como se ilustra en la figura 4A, el tipo de complejo obtenido (comicelas, discos, vesículas o multicapas) puede depender de la relación molar lípido:péptido, formándose las comicelas generalmente a relaciones molares bajas de lípido:péptido y formándose complejos discoidales y vesiculares o múltiples con relaciones molares crecientes de lípido:péptido. Las micelas se forman habitualmente en relaciones de aproximadamente 2 moles de lípido:aproximadamente 1 mol de ApoA-I o aproximadamente 2 moles de lípido:de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 moles de mimético de ApoA-I. Los complejos discoidales se forman habitualmente en relaciones de aproximadamente de 50-100 moles de lípido:aproximadamente 1 mol de ApoA-I o de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 moles de mimético de ApoA-I. Los complejos vesiculares se forman habitualmente en relaciones de aproximadamente 200 a aproximadamente 300 moles de lípido:aproximadamente 1 mol de ApoA-I o de aproximadamente 6 a aproximadamente 10 moles de mimético de ApoA-I. Esta característica se ha descrito para los péptidos anfipáticos (Epand, The Amphipathic Helix, 1993) y para ApoA-I (Jones, 1992, Structura and Function of Apolipoproteins, Capítulo 8, pp. 217-250). La relación molar lípido:péptido también determina el tamaño y composición de los complejos.

D. *Formas alteradas de los péptidos de fórmula I, II, y III, y sus sales farmacéuticamente aceptables*

[**00118**] En otras realizaciones, los miméticos de ApoA-I tienen 22 residuos de aminoácidos o menos. De hecho, las formas truncadas o eliminadas internamente de Fórmula I, II, o III que contienen 21, 20, 19, 18, 17, 16, o incluso 15 residuos de aminoácido que sustancialmente retienen las características y propiedades globales de la hélice anfipática formada por los miméticos de ApoA-I se consideran que están dentro del alcance de la invención.

[00119] En una realización de la invención, las formas truncadas de los miméticos de ApoA-I se obtienen mediante la supresión de uno o más residuos de aminoácidos de los extremos N y/o C-terminal. Las formas eliminadas internamente de los miméticos de ApoA-I se obtienen mediante la supresión de uno o más residuos de aminoácido de las posiciones internas dentro de los miméticos de ApoA-I. Los residuos de aminoácido internos eliminados pueden ser residuos consecutivos o residuos no consecutivos.

[**00120]** Los expertos en la técnica reconocerán que la supresión de un residuo de aminoácido interno de un mimético de ApoA-I puede causar que el plano de la interfase hidrofílica-hidrofóbica de la hélice rote 100º en el punto de la eliminación. Como tales rotaciones pueden alterar significativamente las propiedades anfipáticas de la hélice resultante, en una realización de la invención, uno o más residuos de aminoácidos se eliminan con el fin de retener sustancialmente la alineación del plano de la interfase hidrofílica-hidrofóbica a lo largo de todo el eje a lo largo de la hélice.

[00121] Esto se puede lograr convenientemente mediante la eliminaión de un número suficiente de residuos de aminoácidos consecutivos o no consecutivos de modo que se elimina un giro helicoidal completa. Una hélice alfa ideal tiene 3,6 residuos por giro. Por lo tanto, en una realización, se eliminan grupos de 3-4 residuos de aminoácidos consecutivos o no consecutivos. Que se eliminen 3 residuos de aminoácido o 4 residuos de aminoácido puede depender de la posición dentro de la hélice del primer residuo a eliminar. La determinación del número apropiado de residuos de aminoácido consecutivos o no consecutivos que constituyen un giro helicoidal completo a partir de cualquier punto de partida particular dentro de una hélice anfipática está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica.

[**00122**] Los miméticos de ApoA-I también pueden extenderse en uno o ambos extremos terminales o internamente con residuos de aminoácido adicionales que no interfieren sustancialmente con, y en algunas realizaciones incluso mejoran, las propiedades estructurales y/o funcionales de los péptidos. De hecho, los miméticos de ApoA-I extendidos que contienen como mucho 23, 24, 25, 26, 27, 28, ó 29 residuos de aminoácidos también están dentro del alcance de la invención. Dichos miméticos de ApoA-I extendidos pueden retener sustancialmente la anfipaticidad neta y otras propiedades de los miméticos de ApoA-I. Por supuesto, se entenderá que la adición de residuos de aminoácidos internamente puede rotar el plano de la interfase hidrofóbica-hidrofílica en el punto de la inserción de una manera similar a la descrita anteriormente para las eliminaciones internas. Por lo tanto, las consideraciones discutidas anteriormente en relación con eliminaciones internas se aplican también a las adiciones internas.

[00123] En una realización, los miméticos de ApoA-I se extienden en sus extremos N- y/o C-terminal mediante una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos.

[**00124**] En una realización, los miméticos de ApoA-I se extienden en sus extremos N- y/o C-terminal por lo menos un giro helicoidal. Tales extensiones estabilizan la estructura secundaria helicoidal en presencia de lípidos, tales como los residuos de aminoácidos de bloqueo terminal y segmentos previamente descritos.

[00125] En otra realización, los miméticos de ApoA-I se extienden en el extremo N-terminal por un único residuo de aminoácido básico, tal como Lys (K). En una realización, X^1 es Lys, X^2 es Lys, X^3 es Leu, X^4 es Lys, X^5 es Gln, X^6 es Lys, X^7 es Leu, X^8 es Ala, X^9 es Glu, X^{10} es Leu, X^{11} es Leu, X^{12} es Glu, X^{13} es Asn, X^{14} es Leu, X^{15} es Leu, X^{16} es Glu, X^{17} es Arg, X^{18} es Phe, X^{19} es Leu, X^{20} es Asp, X^{21} es Leu, X^{22} es Val y X^{23} es Inp.

[00126] También se incluyen dentro del alcance de la presente invención formas “protegidas” de los miméticos de

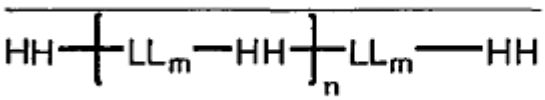
ApoA-I, es decir, formas de los miméticos de ApoA-I en las que el R^1 es un grupo protector de amino y/o R^2 es un grupo protector de carboxilo. Se cree que la eliminación de las cargas de los extremos N- y/o C-terminal de los miméticos de ApoA-I que tienen 18 o menos residuos de aminoácido (mediante la síntesis de amidas/éster/hidrazidas/alcoholes de péptidos N-acilados y sustituciones de los mismos) puede dar lugar a miméticos que se aproximan, y en algunas realizaciones incluso superan, la actividad de la forma no protegida del mimético. En algunas realizaciones que tienen 22 o más residuos de aminoácido, se cree que el bloqueo del extremo N- o C-terminal puede dar lugar a miméticos de ApoA-I que exhiben una menor actividad que las formas no bloqueadas. Sin embargo, protegiendo ambos extremos N y C-terminal de los miméticos de ApoA-I de 22 o más residuos de aminoácido se puede restaurar la actividad. Por lo tanto, en una realización de la invención, se protegen o bien el extremo N-terminal y/o el extremo C-terminal (en otra realización, ambos extremos) de miméticos de ApoA-I que tienen 18 o menos residuos de aminoácido, mientras que los extremos N- y C-terminales de péptidos que tienen 22 o más residuos de aminoácido están ambos protegidos o sin protección. Los grupos habituales de bloqueo N-terminal incluyen RC(O)-, donde R es -H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6), arilo (C_5-C_{20}), alcarilo (C_6-C_{26}), heteroarilo de 5-20 miembros o alquheteroarilo de 6-26 miembros. Los grupos particulares de bloqueo N-terminal incluyen acetilo, formilo y dansilo. Los grupos habituales de bloqueo C-terminal incluyen -C(O)NRR y -C(O)OR, donde cada R se define independientemente como se ha indicado anteriormente. Los grupos particulares de bloqueo C-terminal incluyen aquellos en los que cada R es independientemente metilo. Aunque no se está ligado por ninguna teoría particular, se cree que dichos grupos de bloqueo terminal estabilizan la hélice α en presencia de lípidos (véase, por ejemplo, Venkatachelapathi et al, 1993, PROTEINS: Structure, Function and Genetics 15: 349-359).

E. Dímeros, trímeros, tetrámeros y multímeros de los péptidos de fórmula I, II o III y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

[00127] La estructura de la ApoA-I nativa contiene ocho unidades helicoidales que se cree que actúan en sincronía para unirse a lípidos (Nakagawa et al, 1985, J. Am Chem Soc 107: 7087-7092; Anantharamaiah et al. 1985, J. Biol Chem 260: 10248-10262; Vanloo et al, 1991, J. Lipid Res. 32: 1253-1264; Mendez et al, 1994, J. Clin Invest 94: 1698-1705; Palgunari et al, 1996, Arterioscler Thromb Vase Biol 16: 328-338; Demoor et al, 1996, Eur J. Biochem 239: 74-84). Por lo tanto, también se incluyen en la presente invención dímeros, trímeros, tetrámeros y polímeros de orden aún más altos ("multímeros") de los miméticos de ApoA-I. Tales multímeros pueden estar en la forma de repeticiones en tándem, redes ramificadas o combinaciones de los mismos. Los miméticos de ApoA-I pueden unirse directamente entre sí o estar separados por uno o más enlazadores.

[**00128**] Los miméticos de ApoA-I que comprenden los multímeros pueden ser los péptidos de fórmula I, II, o III, los análogos de Fórmula I, II, o III, formas alteradas de Fórmula I, II, o III, formas truncadas o internamente eliminadas de Fórmula I, II, o III, formas extendidas de Fórmula I, II, o III, y/o combinaciones de los mismos. Los miméticos de ApoA-I se pueden conectar de una manera de cabeza a cola (es decir, N-terminal a C-terminal), de una manera de cabeza a cabeza, (es decir, de N-terminal a N-terminal), una una manera de cola a cola (es decir, C-terminal a C-terminal), o combinaciones de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[00129] En una realización de la inveniójn, los multímeros son repeticiones en tándem de dos, tres, cuatro y hasta aproximadamente diez miméticos de ApoA-I. En una realización, los multímeros son repeticiones en tándem de 2 a 8 péptidos. Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona multímeros que tienen la siguiente fórmula estructural:



(IV)

en la que:
cada m es independientemente un número entero de 0 a 1, y en una realización m es 1;
n es un número entero de 0 a 10, y en una realización n es un número entero de 0 a 8;
cada "HH" es independientemente un radical derivado de un mimético de ApoA-I; y
cada "LL" independientemente representa un enlazador.

[**00130**] En la estructura (IV), el enlazador LL puede ser cualquier molécula bifuncional capaz de unir covalentemente dos péptidos entre sí. Por lo tanto, los enlazadores adecuados son moléculas bifuncionales en las que los grupos funcionales son capaces de unirse covalentemente a los extremos N- y/o C-terminal de un péptido. Los grupos funcionales adecuados para la unión a los extremos N- o C-terminal de péptidos son bien conocidos en la técnica, como lo son las químicas adecuadas para efectuar dicha formación de enlace covalente.

[**00131**] El enlazador puede ser flexible, rígido o semirígido, dependiendo de las propiedades deseadas del multímero. Los enlazadores adecuados incluyen, por ejemplo, los residuos de aminoácido, tales como, Pro, azPro, PIP, azPip, o Gly o segmentos de péptidos que contienen de aproximadamente 2 a aproximadamente 5, 10, 15 o 20

o incluso más residuos de aminoácido, compuestos orgánicos bifuncionales, tales como $H_2N(CH_2)_nCOOH$, $HO(CH_2)_nCOOH$, y $HO(CH_2CH_2O)nCH_2CH_2COOH$, donde n es un número entero de 1 a 12, y similares. Ejemplos de tales enlazadores, así como procedimientos de fabricación de dichos enlazadores y compuestos que incorporan dichos enlazadores, son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Hunig et al., 1974, Chem. Ber. 100: 3039-3044; Basak et al, 1994, Bioconjug Chem 5 (4): 301-305).

[**00132**] En una realización de la invención, las repeticiones en tándem son interrumpidas internamente por un único residuo de prolina. En aquellos casos en que los miméticos de ApoA-I no contienen un residuo de prolina N- o C-terminal, LL puede ser Pro, D-Pro, azPro, Pip, D-Pip o azPip y m es 1.

[**00133**] En algunas realizaciones de la invención, puede ser deseable emplear enlazadores escindibles que permitan la liberación de uno o más segmentos helicoidales (HH) bajo ciertas condiciones. Los enlazadores escindibles adecuados incluyen péptidos que tienen secuencias de residuos de aminoácido que son reconocidos por proteasas, oligonucleótidos que pueden escindirse por endonucleasas y compuestos orgánicos que pueden escindirse por medios químicos, tales como en condiciones ácidas, básicas u otras condiciones. Habitualmente, las condiciones de escisión serán relativamente suaves para no desnaturalizar o, en cualquier caso, degradar los segmentos helicoidales y/o enlazadores no escindidos que componen los multímeros.

[00134] Los enlazadores de péptidos y oligonucleótidos que pueden escindirse selectivamente, así como los medios para escindir los enlazadores, son conocidos y serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los enlazadores de compuestos orgánicos adecuados que pueden escindirse selectivamente serán evidentes para los expertos en la técnica, e incluyen los descritos, por ejemplo, en el documento WO 94/08051, así como las referencias citadas en el mismo.

[**00135]** En una realización, los enlazadores empleados son péptidos que son sustratos para enzimas circulatorias endógenas, permitiendo de este modo escindir selectivamente in vivo los multímeros. Una enzima endógena adecuada para la escisión de los enlazadores es, por ejemplo, proapolipoproteína propeptidasa A-I. Las enzimas apropiadas, así como los segmentos de péptidos que actúan como sustratos para dichas enzimas, son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Edelstein et al, 1983, J. Biol Chem 258: 11430-11433; Zanis, 1983, Proc Natl Acad Sci USA. 80: 2574-2578).

[**00136**] En una realización, se utilizan enlazadores de longitud y flexibilidad suficiente con el fin de permitir que los segmentos helicoidales (HH) de estructura (II) se alineen de una manera antiparalela y formen enlaces de hidrógeno o puentes salinos intermoleculares en presencia de lípidos. Los enlazadores de suficiente longitud y flexibilidad incluyen, pero sin limitación, un residuo o radical de Pro, D-Pro, azPro, Pip, D-Pip, azPip, Gly, Cys-Cys, $H_2N(CH_2)_nCOOH$, $HO(CH_2)_nCOOH$, y $HO(CH_2CH_2O)nCH_2CH_2COOH$, donde n es de 1 a 12, o 4 a 6; H_2N-aril-COOH e hidratos de carbono.

[**00137]** Como alternativa, como las apolipoproteínas nativas permiten la unión entre segmentos helicoidales antiparalelos, pueden utilizarse convenientemente enlazadores peptídicos que corresponden en la secuencia primaria a los segmentos peptídicos que conectan hélices adyacentes de las apolipoproteínas nativas, incluyendo, por ejemplo, ApoA-I, ApoA-II, ApoA-IV, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoD, ApoE y ApoJ para unir los miméticos de ApoA-I de Fórmula I. Estas secuencias son bien conocidas en la técnica (véase, por ejemplo, Rosseneu et al., "Analysis of the Primary and of the Secondary Structure of the Apolipoproteins", en: Structure and Function of Lipoproteins, Cap. 6, 159-183, CRC Press, Inc., 1992).

[00138] Otros enlazadores que permiten la formación de enlaces de hidrógeno o puentes salinos intermoleculares entre repeticiones en tándem de segmentos helicoidales antiparalelos incluyen giros inversos de los péptidos, tales como giros β o giros γ, así como moléculas orgánicas que mimetizan las estructuras de giros β y/o giros γ de péptidos. Generalmente, los giros inversos son segmentos de péptidos que invierten la dirección de la cadena polipeptídica a fin de permitir que una sola cadena polipeptídica adopte regiones de lámina β antiparalela o una estructura helicoidal α antiparalela. Los giros β generalmente están compuestos de cuatro residuos de aminoácido y los giros γ generalmente se componen de tres residuos de aminoácidos.

[**00139**] Las conformaciones y secuencias de muchos giros β de péptidos han sido bien descritas en la técnica e incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, de tipo I, tipo I', tipo II, tipo-II', tipo III, tipo III', tipo IV, tipo V, tipo V', tipo VIa, tipo VIb, tipo VII y tipo VIII (véase, Richardson, 1981, Adv. Protein Chem. 34: 167-339; Rose et al, 1985, Adv Protein Chem 37: 1-109; Wilmot et al, 1988, J. Mol Biol 203: 221-232; Sibanda et al, 1989, J. Mol Biol 206: 759-777; Tramontano et al, 1989, Proteins: Struct Funct Genet 6: 382-394).

[**00140**] Las conformaciones específicas de giros cortos de péptido, tales como giros β, dependen principalmente de las posiciones de ciertos residuos de aminoácido en el giro (normalmente Gly, Asn o Pro). Generalmente, el giro β de tipo-I es compatible con cualquier residuo de aminoácido en las posiciones 1 a 4 del giro, excepto que Pro no puede estar en la posición 3. Gly predomina en la posición 4 y Pro predomina en la posición 2 de giros de ambos tipo-I y tipo II. Los residuos Asp, Asn, Ser y Cys con frecuencia están en la posición 1, donde sus cadenas laterales

forman con frecuencia enlaces de hidrógeno con el NH del residuo 3.

[00141] En los giros tipo II, Gly y Asn se presentan con mayor frecuencia en la posición 3, ya que adoptan los ángulos del esqueleto requeridos con mayor facilidad. Idealmente, los giros de tipo I' tienen Gly en las posiciones 2 y 3, y los giros de tipo II' tienen Gly en la posición 2. Los giros de tipo-III en general pueden tener la mayoría de residuos de aminoácido, pero los giros de tipo III' habitualmente requieren Gly en las posiciones 2 y 3. Los giros de tipo VIa y VIb generalmente tienen un enlace peptídico *cis* y Pro como residuo interno. Para una revisión de los diferentes tipos y secuencias de giros β en proteínas y péptidos se remite al lector a Wilmot et al., 1988, J. Mol. Biol. 203: 221-232.

[00142] La conformación y las secuencias de muchos giros γ de péptidos también se han descrito en la técnica (véase, por ejemplo, Rose et al., 1985, Adv. Protein Chem. 37: 1-109; Wilmer-White et al., 1987, Trends Biochem. Sci. 12: 189-192; Wilmot et al., 1988, J. Mol. Biol. 203: 221-232; Sibanda et al., 1989, J. Mol. Biol. 206: 759-777; Tramontano et al, 1.989, Proteins: Struct. Func. Genet. 6: 382-394). Se incluyen específicamente en la invención todos estos tipos de estructuras de giros β y giros γ y sus correspondientes secuencias, así como las estructuras y secuencias de giros β y giros γ descubiertas más tarde.

[00143] Alternativamente, el enlazador (LL) puede comprender una molécula orgánica o grupo que mimetiza la estructura de un giro β y giro γ de péptido. Dichos grupos miméticos de giro β y giro γ de péptido, así como procedimientos para sintetizar péptidos que contienen dichos grupos, son bien conocidos en la técnica, e incluyen, entre otros, los descritos en Giannis y Kolter, Angew 1993. Chem. Intl. Ed. Ing. 32: 1244-1267; Kahn et al, 1988, J. Molecular Recognition 1: 75-79; y Kahn et al., 1987, Tetrahedron Lett. 28: 1623-1626.

[00144] En otra realización de la invención, los multímeros están en forma de redes ramificadas (véase, por ejemplo, la figura 3). Dichas redes se obtienen convenientemente a través del uso de grupos de unión con multifunción que permiten que más de dos unidades helicoidales se unan a un grupo de unión simple. Por lo tanto, las redes ramificadas emplean moléculas que tienen tres, cuatro o incluso más grupos funcionales que son capaces de unirse covalentemente a los extremos N- y/o C-terminal de un péptido. Los grupos de unión adecuados incluyen, por ejemplo, residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con funcionalidades hidroxilo, sulfanilo, amino, carboxilo, amida y/o éster, tal como, por ejemplo, Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q), Lys (K), Arg (R), Orn, Asp (D) y Glu (E); así como el correspondiente D-enantiómero de cada uno de los anteriores; o residuos de otras moléculas orgánicas que contienen tales grupos funcionales.

[**00145]** Los segmentos helicoidales unidos a un único grupo de unión no necesitan estar unidos a través de extremos. De hecho, en algunas realizaciones, los segmentos helicoidales están unidos a un único grupo de unión con el fin de disponerse de una manera antiparalela, es decir, algunas de las hélices están unidas a través de su extremo N-terminal, otros a través de su extremo C-terminal.

[00146] Los segmentos helicoidales pueden estar unidos directamente al grupo de unión, o pueden estar espaciados del grupo de unión por medio de uno o más enlazadores bifuncionales (LL), tal como se ha descrito anteriormente.

[**00147**] En referencia a las figuras 3A y 3B, se puede observar que se puede describir una red ramificada en términos del número de "nodos" que comprenden la red, donde cada grupo de unión multifuncional constituye un nodo. En las figuras 3A y 3B, los segmentos helicoidales (es decir, miméticos de ApoA-I) se ilustran como cilindros, y los grupos de unión multifuncionales (o nodos) como círculos (•), donde el número de líneas que emanan del círculo indica el "orden" (o número de de grupos funcionales) del grupo de unión multifuncional.

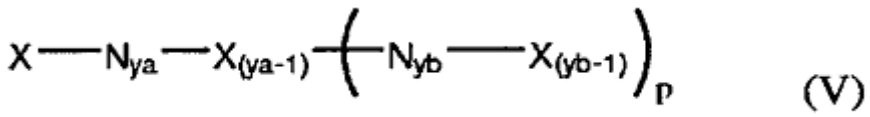
[00148] El número de nodos de la red por lo general dependerá de la cantidad total deseada de segmentos helicoidales y será habitualmente de aproximadamente 1 a 2. Por supuesto, se entenderá que para un determinado número de segmentos helicoidales deseados, las redes que tienen grupos de unión de orden más elevado tendrán menos nodos. Por ejemplo, en referencia a las figuras 3A y 3B, una red de orden terciario (es decir, una red que tiene grupos de unión trifuncionales) de siete unidades helicoidales tiene tres nodos (Figura 3A), mientras que una red de orden cuaternario (es decir, una red que tiene grupos de unión tetrafuncionales) de siete unidades helicoidales tiene sólo dos nodos (Figura 3B).

[**00149**] Las redes pueden ser de orden uniforme, es decir, redes en las que todos los nodos son, por ejemplo, grupos de unión trifuncionales o tetrafuncionales, o pueden ser de orden mixto, por ejemplo, redes en las que los nodos son mezclas de, por ejemplo, grupos de unión trifuncionales y tetrafuncionales. Por supuesto, se debe entender que incluso en redes de orden uniforme los grupos de unión no necesitan ser idénticos. Una red de orden terciario puede emplear, por ejemplo, dos, tres, cuatro o incluso más grupos de unión trifuncionales.

[00150] Al igual que los multímeros lineales, los segmentos helicoidales que comprenden la red ramificada pueden ser, pero no necesariamente, idénticos.

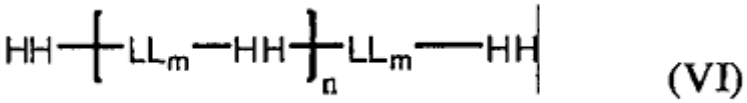
[**00151]** Un ejemplo de dicha red ramificada de orden mixto se ilustra en la figura 3C. En la figura 3C, los segmentos helicoidales (es decir, miméticos de ApoA-I) se ilustran como cilindros y grupos de unión multifuncionales como círculos (•), donde el número de líneas que emanan del círculo indica el "orden" (o número de grupos funcionales) del grupo de unión multifuncional. Las líneas que conectan los segmentos helicoidales representan enlazadores bifuncionales LL, tal como se ha descrito anteriormente. Los segmentos helicoidales que comprenden las redes ramificadas pueden ser repeticiones en tándem de miméticos de ApoA-I, tal como se ha descrito anteriormente.

[**00152**] En una realización ilustrativa, las redes ramificadas de la invención se describen por la fórmula:



(V)

en la que:
cada X es independientemente un radical derivado de un multímero de la fórmula:

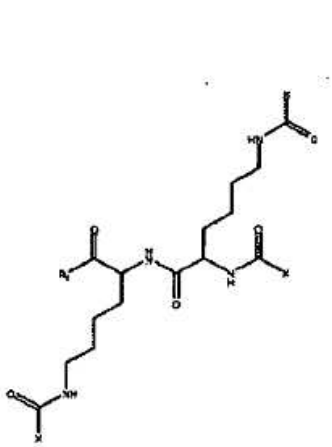


(VI)

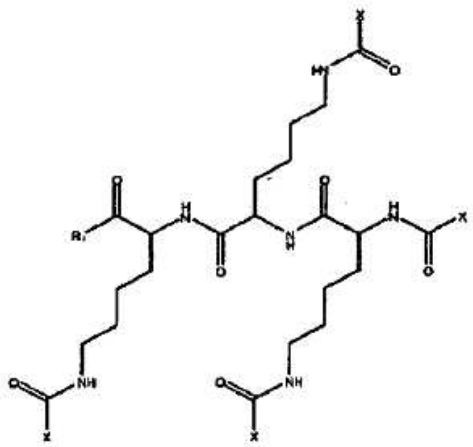
en la que:
cada HH es independientemente un radical derivado de un mimético de ApoA-I;
cada LL es independientemente un enlazador bifuncional;
cada m es independientemente un número entero de 0 a 1;
cada n es independientemente un número entero de 0 a 8;
N_{ya} y N_{yb} son cada uno independientemente un grupo de unión multifuncional, en el que y_a e y_b representan el número de grupos funcionales en N_{ya} y N_{yb}, respectivamente;
cada y_a o y_b es independientemente un número entero de 3 a 8; y
p es un número entero de 0 a 7.

[**00153]** En una realización, la red ramificada comprende un "árbol de Lys", es decir, una red en la que el grupo de unión multifuncional es uno o más residuos de Lys (K) (véase, por ejemplo, la Figura 3D).

[00154] En una realización ilustrativa, las redes ramificadas de "árbol de Lys" de la invención se describen mediante las fórmulas:

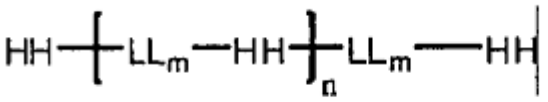


(VII) y



(VIII)

en la que:
cada X es independientemente un radical derivado de un multímero de la fórmula:



(VI)

cada HH es independientemente un radical derivado de un mimético de ApoA-I de fórmula I;
cada LL es independientemente un enlazador bifuncional;
cada n es independientemente un número entero de 0 a 8;
cada m es independientemente un número entero de 0 a 1;
R_1 es -OR o -NRR; y
cada R es independientemente -H, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), alquinilo (C_2-C_6); o arilo (C_5-C_{26}).

[**00155**] Algunos miméticos de ApoA-I adicionales ilustrativos se exponen en la Tabla 7 a continuación:

Tabla 7

Péptido 41	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 41)
Péptido 42	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 42)
Péptido 43	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 43)
Péptido 44	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 44)
Péptido 45	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-Inp (SEQ. ID. NO. 45)
Péptido 46	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 46)
Péptido 47	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 47)
Péptido 48	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 48)
Péptido 49	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 49)
Péptido 50	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 50)
Péptido 51	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 51)
Péptido 52	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 52)
Péptido 53	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 53)
Péptido 54	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 54)
Péptido 55	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 55)
Péptido 56	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 56)
Péptido 57	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 57)
Péptido 58	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 58)
Péptido 59	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 59)
Péptido 60	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 60)
Péptido 61	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 61)
Péptido 62	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 62)
Péptido 63	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 63)

continuación

Péptido 133	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 133)
Péptido 134	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 134)
Péptido 135	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 135)
Péptido 136	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 136)
Péptido 137	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-Nip (SEQ. ID. NO. 137)
Péptido 138	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 138)
Péptido 139	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 139)
Péptido 140	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 140)
Péptido 141	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 141)
Péptido 142	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 142)
Péptido 143	Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 143)
Péptido 144	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 144)
Péptido 145	Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 145)
Péptido 146	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 146)
Péptido 147	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 147)
Péptido 148	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 148)
Péptido 149	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 149)
Péptido 150	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 150)
Péptido 151	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 151)
Péptido 152	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 152)

(continuación)

Péptido 153	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 153)
Péptido 154	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 154)
Péptido 155	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 155)
Péptido 253	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 253)
Péptido 254	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 254)
Péptido 255	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 255)
Péptido 256	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 256)
Péptido 257	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-azPro (SEQ. ID. NO. 257)
Péptido 258	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 258)
Péptido 259	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 259)
Péptido 260	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 260)
Péptido 261	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 261)
Péptido 262	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 262)
Péptido 264	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-azPro (SEQ. ID. NO. 264)
Péptido 269	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 269)
Péptido 271	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 271)
Péptido 272	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 272)
Péptido 273	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 273)
Péptido 274	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 274)
Péptido 275	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro (SEQ. ID. NO. 275)

(continuación)

Péptido 345	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 345)
Péptido 346	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 346)
Péptido 347	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 347)
Péptido 348	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 348)
Péptido 349	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-Pip (SEQ. ID. NO. 349)
Péptido 350	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 350)
Péptido 351	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 351)
Péptido 352	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 352)
Péptido 353	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 353)
Péptido 354	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 354)
Péptido 356	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Pip (SEQ. ID. NO. 356)
Péptido 361	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 361)
Péptido 363	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 363)
Péptido 364	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 364)
Péptido 365	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 365)
Péptido 366	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-V al-Pip (SEQ. ID. NO. 366)
Péptido 367	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip (SEQ. ID. NO. 367)
Péptido 437	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 437)
Péptido 438	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 438)
Péptido 439	Lys-Leu-Lys-Lys-Lys-Leu-Ala-Lys-Leu-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 439)

(continuación)

Péptido 440	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Glu-Asn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 440)
Péptido 441	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-(D-Val)-azPip (SEQ. ID. NO. 441)
Péptido 442	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 442)
Péptido 443	Lys-Lys-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 443)
Péptido 444	Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 444)
Péptido 445	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 445)
Péptido 446	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Asn-Leu-Leu-Glu-Asp-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 446)
Péptido 448	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-azPip (SEQ. ID. NO. 448)
Péptido 453	Lys-Leu-Lys-Gln-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 453)
Péptido 455	Lys-Lys-Leu-Gln-Leu-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 455)
Péptido 456	Lys-Lys-Leu-Gln-Ala-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Ala-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 456)
Péptido 457	Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 457)
Péptido 458	Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Glu-Leu-Leu-Arg-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 458)
Péptido 459	Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip (SEQ. ID. NO. 459)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[00156] Algunos miméticos de ApoA-I ilustrativos que tienen un extremo N-terminal aceilado y un extremo C-terminal amidado se exponen en las Tablas 8 y 9 a continuación:

Tabla 8.

Péptido 64	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 64)
Péptido 65	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 65)
Péptido 66	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 66)
Péptido 67	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 67)
Péptido 68	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 68)
Péptido 69	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 69)
Péptido 70	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 70)
Péptido 71	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 71)
Péptido 72	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 72)
Péptido 73	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 73)
Péptido 74	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 74)
Péptido 75	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 75)
Péptido 76	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 76)

(continuación)

Péptido 77	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 77)
Péptido 78	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 78)
Péptido 79	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 79)
Péptido 80	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 80)
Péptido 81	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 81)
Péptido 82	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 82)
Péptido 83	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 83)
Péptido 84	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 84)
Péptido 85	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 85)
Péptido 86	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 86)
Péptido 87	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 87)
Péptido 88	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 88)
Péptido 89	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 89)

(continuación)

Péptido 90	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 90)
Péptido 91	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 91)
Péptido 92	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 92)
Péptido 93	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 93)
Péptido 156	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 156)
Péptido 157	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 157)
Péptido 158	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 158)
Péptido 159	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 159)
Péptido 160	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 160)
Péptido 161	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 161)
Péptido 162	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 162)
Péptido 163	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 163)
Péptido 164	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 164)

(continuación)

Péptido 165	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 165)
Péptido 166	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 166)
Péptido 167	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 167)
Péptido 168	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 168)
Péptido 169	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 169)
Péptido 170	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 170)
Péptido 171	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 171)
Péptido 172	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 172)
Péptido 173	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 173)
Péptido 174	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 174)
Péptido 175	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 175)
Péptido 176	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 176)
Péptido 177	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 177)

(continuación)

Péptido 178	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 178)
Péptido 179	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 179)
Péptido 180	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 180)
Péptido 181	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 181)
Péptido 182	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 182)
Péptido 183	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 183)
Péptido 184	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 184)
Péptido 185	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 185)
Péptido 276	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 276)
Péptido 277	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 277)
Péptido 278	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 278)
Péptido 279	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 279)
Péptido 280	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 280)

(continuación)

Péptido 281	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 281)
Péptido 282	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 282)
Péptido 283	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 283)
Péptido 284	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 284)
Péptido 285	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 285)
Péptido 286	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 286)
Péptido 287	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 287)
Péptido 288	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 288)
Péptido 289	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 289)
Péptido 290	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 290)
Péptido 291	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 291)
Péptido 292	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 292)
Péptido 293	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 293)

(continuación)

Péptido 294	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 294)
Péptido 295	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 295)
Péptido 296	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 296)
Péptido 297	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 297)
Péptido 298	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 298)
Péptido 299	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 299)
Péptido 300	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 300)
Péptido 301	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 301)
Péptido 302	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 302)
Péptido 303	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 303)
Péptido 304	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 304)
Péptido 305	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 305)
Péptido 368	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 368)

(continuación)

Péptido 369	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 369)
Péptido 370	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 370)
Péptido 371	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 371)
Péptido 372	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 372)
Péptido 373	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 373)
Péptido 374	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 374)
Péptido 375	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 375)
Péptido 376	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 376)
Péptido 377	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 377)
Péptido 378	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 378)
Péptido 379	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 379)
Péptido 380	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 380)
Péptido 381	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 381)

(continuación)

Péptido 382	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 382)
Péptido 383	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 383)
Péptido 384	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 384)
Péptido 385	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 385)
Péptido 386	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 386)
Péptido 387	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 387)
Péptido 388	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 388)
Péptido 389	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 389)
Péptido 390	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 390)
Péptido 391	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 391)
Péptido 392	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 392)
Péptido 393	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 393)
Péptido 394	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 394)

(continuación)

Péptido 395	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 395)
Péptido 396	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 396)
Péptido 397	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 397)
Péptido 460	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 460)
Péptido 461	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 461)
Péptido 462	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 462)
Péptido 463	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 463)
Péptido 464	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 464)
Péptido 465	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 465)
Péptido 466	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 466)
Péptido 467	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 467)
Péptido 468	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 468)
Péptido 469	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 469)

(continuación)

Péptido 470	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 470)
Péptido 471	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 471)
Péptido 472	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 472)
Péptido 473	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 473)
Péptido 474	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 474)
Péptido 475	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 475)
Péptido 476	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 476)
Péptido 477	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 477)
Péptido 478	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 478)
Péptido 479	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 479)
Péptido 480	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 480)
Péptido 481	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 481)
Péptido 482	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 482)

(continuación)

Péptido 483	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 483)
Péptido 484	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 484)
Péptido 485	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 485)
Péptido 486	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 496)
Péptido 487	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 487)
Péptido 488	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 488)
Péptido 489	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 489)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Tabla 9.

Péptido 65	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 65)
Péptido 66	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 66)
Péptido 67	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 67)
Péptido 68	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 68)
Péptido 69	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 69)
Péptido 70	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 70)
Péptido 71	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 71)
Péptido 72	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 72)
Péptido 73	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 73)
Péptido 74	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 74)
Péptido 75	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 75)
Péptido 76	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Trp-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 76)
Péptido 77	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 77)

ES 2 620 478 T3

(continuación)

Péptido 78	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 78)
Péptido 79	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 79)
Péptido 80	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 80)
Péptido 81	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 81)
Péptido 82	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 82)
Péptido 83	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 83)
Péptido 84	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 84)
Péptido 87	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 87)
Péptido 88	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 88)
Péptido 89	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 89)
Péptido 90	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 90)
Péptido 91	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 91)
Péptido 93	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 93)

ES 2 620 478 T3

(continuación)

Péptido 157	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 157)
Péptido 158	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 158)
Péptido 159	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 159)
Péptido 160	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 160)
Péptido 161	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 161)
Péptido 162	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 162)
Péptido 163	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 163)
Péptido 164	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 164)
Péptido 165	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 165)
Péptido 166	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 166)
Péptido 167	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 167)
Péptido 168	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 168)
Péptido 169	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 169)

(continuación)

Péptido 170	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 170)
Péptido 171	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 171)
Péptido 172	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 172)
Péptido 173	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 173)
Péptido 174	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 174)
Péptido 175	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 175)
Péptido 176	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 176)
Péptido 179	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 179)
Péptido 180	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 180)
Péptido 181	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 181)
Péptido 182	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 182)
Péptido 183	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 183)
Péptido 185	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 185)

(Continuación)

Péptido 277	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 277)
Péptido 278	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 278)
Péptido 279	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 279)
Péptido 280	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 280)
Péptido 281	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 281)
Péptido 282	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 282)
Péptido 283	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 283)
Péptido 284	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 284)
Péptido 285	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 285)
Péptido 286	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 286)
Péptido 287	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 287)
Péptido 288	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 288)
Péptido 289	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 289)

(continuación)

Péptido 290	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 290)
Péptido 291	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 291)
Péptido 292	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 292)
Péptido 293	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 293)
Péptido 294	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 294)
Péptido 295	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 295)
Péptido 296	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 296)
Péptido 299	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 299)
Péptido 300	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 300)
Péptido 301	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 301)
Péptido 302	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 302)
Péptido 303	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 303)
Péptido 305	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPro-NH_2 (SEQ. ID. NO. 305)

(continuación)

Péptido 369	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 369)
Péptido 370	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 370)
Péptido 371	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 371)
Péptido 372	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 372)
Péptido 373	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 373)
Péptido 374	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 374)
Péptido 375	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 375)
Péptido 376	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 376)
Péptido 377	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 377)
Péptido 378	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 378)
Péptido 379	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 379)
Péptido 380	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 380)
Péptido 381	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 381)

(continuación)

Péptido 382	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 382)
Péptido 383	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 383)
Péptido 384	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 384)
Péptido 385	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 385)
Péptido 386	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 386)
Péptido 387	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 387)
Péptido 388	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 388)
Péptido 391	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 391)
Péptido 392	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 392)
Péptido 393	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 393)
Péptido 394	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 394)
Péptido 395	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 395)
Péptido 397	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Pip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 397)

(continuación)

Péptido 461	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 461)
Péptido 462	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 462)
Péptido 463	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 463)
Péptido 464	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 464)
Péptido 465	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 465)
Péptido 466	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 466)
Péptido 467	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 467)
Péptido 468	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 468)
Péptido 469	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 469)
Péptido 470	$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 470)
Péptido 471	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 471)
Péptido 472	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 472)
Péptido 473	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 473)

(continuación)

Péptido 474	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 474)
Péptido 475	$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 475)
Péptido 476	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 476)
Péptido 477	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 477)
Péptido 478	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 478)
Péptido 479	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 479)
Péptido 480	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 480)
Péptido 483	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 483)
Péptido 484	$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 484)
Péptido 385	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 485)
Péptido 486	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 496)
Péptido 487	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Leu-Lys-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 487)
Péptido 489	$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-azPip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 489)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

III. Síntesis de los miméticos de ApoA I

[**00157]** Los miméticos de ApoA-I se puede preparar utilizando prácticamente cualquier técnica conocida en el sector para la preparación de péptidos. Por ejemplo, los miméticos de ApoA-I puede prepararse usando síntesis de péptidos convencional en solución por etapas o en fase sólida, o técnicas de ADN recombinante.

A. Síntesis Química

[**00158**] Los miméticos de ApoA-I se puede preparar usando síntesis de péptidos convencional en solución por etapas o en fase sólida (véase, por ejemplo, Chemical Approaches to the Synthesis of Peptides and Proteins, Williams et al., Eds., 1997, CRC Press, Boca Raton Fla., y las referencias citadas en la misma; Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach, Atherton y Sheppard, Eds, 1989, IRL Press, Oxford, Inglaterra, y las referencias citadas en el mismo).

[00159] Alternativamente, los miméticos de ApoA-I se pueden preparar por medio de la condensación de segmentos, tal como se describe, por ejemplo, en Liu et al., 1996, Tetrahedron Lett. 37 (7): 933-936; Baca, et al., 1995, J. Am. Chem. Soc. 117: 1881-1887; Tarn et al., 1995, Int. J. Peptide Protein Res. 45: 209-216; Schnolzer y Kent, 1992, Science 256: 221-225; Liu y Tarn, 1994, J. Am. Chem. Soc. 116 (10): 4149-4153; Liu y Tarn, 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 6584-6588; Yamashiro y Li, 1988, Int. J. Peptide Protein Res. 31: 322-334). Este es particularmente el caso con los péptidos que tienen un residuo de glicina. Otros procedimientos útiles para la síntesis de los miméticos de ApoA-I se describen en Nakagawa et al., 1985, J. Am. Chem. Soc. 107: 7087-7092.

[**00160**] Los miméticos de Apo-A que tienen grupos de bloqueo N- y/o C-terminales se pueden preparar utilizando técnicas estándar de química orgánica. Por ejemplo, los procedimientos para acilar el extremo N-terminal de un péptido o amidar o esterificar el extremo C-terminal de un péptido son bien conocidos en la técnica. Los modos de llevar a cabo otras modificaciones en los extremos N- y/o C-terminal serán evidentes para los expertos en la técnica, como lo serán los modos de proteger cualquier funcionalidad de cadena lateral como puede ser necesario para unir grupos de bloqueo terminal.

[00161] Las sales farmacéuticamente aceptables (contraiones) se pueden preparar convenientemente mediante cromatografía de intercambio iónico u otros procedimientos que son bien conocidos en la técnica.

[**00162**] Los miméticos de Apo-A que se encuentran en forma de multímeros en tándem pueden sintetizarse convenientemente añadiendo el enlazador o enlazadores a la cadena peptídica en la etapa apropiada en la síntesis. Alternativamente, los segmentos helicoidales pueden sintetizarse y cada segmento se puede hacer reaccionar con el enlazador. Por supuesto, el procedimiento de síntesis real dependerá de la composición del enlazador. Los esquemas y químicas de protección adecuados son bien conocidos, y serán evidentes para los expertos en la técnica.

[00163] Los miméticos de Apo-A que se encuentran en forma de redes ramificadas pueden sintetizarse convenientemente usando las resinas triméricas y tetraméricas y químicas descritas en Tarn, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5409-5413 y Demoor et al, 1996, Eur. J. Biochem. 239: 74-84. La modificación de las resinas sintéticas y estrategias para sintetizar redes ramificadas de orden superior o inferior, o que contienen combinaciones de diferentes segmentos helicoidales de miméticos de ApoA-I, está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica de la química de péptidos y/o la química orgánica.

[**00164**] La formación de enlaces disulfuro, si se desea, puede llevarse a cabo en presencia de agentes oxidantes suaves. Se pueden usar agentes oxidantes químicos o los miméticos de ApoA-I simplemente pueden estar expuestos al oxígeno atmosférico para producir estos enlaces. Se conocen diversos procedimientos en la técnica, incluyendo los descritos, por ejemplo, Tarn et al, 1979, Synthesis 955-957; Stewart et al., 1984, Solid Phase Peptide Synthesis, 2ª ed., Pierce Chemical Company Rockford, III; Ahmed et al., 1975, J. Biol. Chem. 250: 8477-8482; y Pennington et al., 1991 Peptides 1990 164-166, Giralt y Andreu, Eds., ESCOM Leiden, Países Bajos. Una alternativa adicional se describe por Kamber et al., 1980, Helv. Chim. Acta 63: 899-915. Un procedimiento llevado a cabo sobre soportes sólidos se describe por Albericio, 1985, Int. J. Peptide Protein Res. 26: 92-97. Cualquiera de estos procedimientos se pueden utilizar para formar enlaces disulfuro en los péptidos de la invención.

[**00165**] Los miméticos de Apo-A que tienen uno o más residuos de glicina internos se pueden sintetizar con un rendimiento relativamente alto mediante la condensación de segmentos, proporcionando así ventajas para la producción a gran escala. La condensación de segmentos, es decir, la unión de pequeñas cadenas de péptidos constituyentes para formar una cadena peptídica más grande, se ha usado para preparar muchos péptidos biológicamente activos, incluyendo miméticos de 44 residuos de aminoácido de ApoA-I (véase, por ejemplo, Nakagawa et al., 1985, J. Am Chem Soc 107: 7087-7083; Nokihara et al, 1989, Peptides: 166-168; Kneib-Cordonnier et al, 1990, Int J. Pept Protein Res 35: 527-538).

[**00166**] Las ventajas de la síntesis mediante la condensación de segmentos incluyen la capacidad para condensar segmentos preformados en la fase de solución y la facilidad de purificación del producto final. Los inconvenientes del procedimiento incluyen la baja eficacia de acoplamiento y el rendimiento en la etapa de condensación y la baja

solubilidad de ciertas secuencias peptídicas. La eficacia de acoplamiento de la etapa de condensación se puede aumentar mediante el incremento del tiempo de acoplamiento. Habitualmente, el aumento del tiempo de acoplamiento da lugar a un aumento de racemización del producto (Sieber et al, 1970, Helv Chim Acta 53: 2135-2150). Sin embargo, dado que la glicina carece de un centro quiral no experimenta racemización (los residuos de prolina, debido al impedimento estérico, experimentan también poca o nada racemización en tiempos de acoplamiento largos). Por lo tanto, las realizaciones que contienen residuos de glicina internos pueden sintetizarse a gran escala con un alto rendimiento a través de la condensación de segmentos sintetizando los segmentos constituyentes que se aprovechan del hecho de que los residuos de glicina no experimentan racemización. Por lo tanto, los miméticos de Apo-A que tienen uno o más residuos de glicina internos proporcionan ventajas sintéticas para la preparación a gran escala.

B. Síntesis recombinante

[00167] Si los miméticos de ApoA-I están compuestos en su totalidad de residuos de aminoácidos codificados genéticamente, o una parte de los mismos están así compuestos, los miméticos de ApoA-I o la parte pertinente también se pueden sintetizar usando técnicas convencionales de ingeniería genética recombinante.

[**00168**] Para la producción recombinante, se inserta una secuencia de polinucleótidos que codifica el péptido en un vehículo de expresión apropiado, es decir, un vector que contiene los elementos necesarios para la transcripción y traducción de la secuencia codificante insertada, o en el caso de un vector viral de ARN , los elementos necesarios para la replicación y la traducción. El vehículo de expresión se transfecta a continuación en una célula diana adecuada que expresará el péptido. Dependiendo del sistema de expresión utilizado, el péptido expresado se aísla a continuación mediante procedimientos bien establecidos en la técnica. Los procedimientos para la producción de proteínas y péptidos recombinantes son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Sambrook et al, 1989, Manual Molecular Cloning A Laboratory, Cold Spring Harbor Laboratory, Nueva York; y Ausubel et al, 1989, Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates y Wiley Interscience, N.Y., cada uno de los cuales se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.)

[**00169**] Para aumentar la eficacia de la producción, se puede diseñar el polinucleótido para codificar unidades múltiples del péptido separado por sitios de escisión enzimáticas; se pueden diseñar de este modo homopolímeros (unidades de péptidos repeptitivas) o heteropolímeros (diferentes péptidos unidos juntos). El polipéptido resultante se puede escindir (por ejemplo, mediante tratamiento con la enzima apropiada) con el fin de recuperar las unidades peptídicas. Esto puede aumentar el rendimiento de los péptidos dirigidos por un único promotor. En una realización, se puede diselar un polinucleótido policistrónico de manera que un único ARNm se transcribe que codifica múltiples péptidos (es decir, homopolímeros o heteropolímeros), cada región codificante unida operativamente a una secuencia de control de la traducción independiente del bloqueo; por ejemplo, un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES). Cuando se utiliza en sistemas de expresión virales apropiados, la traducción de cada péptido codificado por el ARNm se dirige internamente en la transcripción; por ejemplo, por el IRES. Por lo tanto, el constructo policistrónico dirige la transcripción de un único ARNm policistrónico grande que, a su vez, dirige la traducción de múltiples péptidos individuales. Este enfoque elimina la producción y el procesamiento enzimático de poliproteínas y puede aumentar significativamente el rendimiento del péptido dirigido por un único promotor.

[00170] Puede utilizarse una variedad de sistemas de vectores de expresión en huésped para expresar los miméticos de ApoA-I. Estos incluyen, pero sin limitación, microorganismos, tales como bacterias transformadas con ADN bacteriófago recombinante o vectores de expresión de ADN plásmido que contienen una secuencia codificante apropiada; levaduras u hongos filamentosos transformados con vectores de expresión de levaduras u hongos recombinantes que contienen una secuencia codificante apropiada; sistemas de células de insecto infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, baculovirus) que contienen una secuencia codificante apropiada; sistemas de células vegetales infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor o virus del mosaico del tabaco) o transformados con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti) que contienen una secuencia codificante apropiada; o sistemas de células animales.

[00171] Los elementos de expresión de los sistemas de expresión pueden variar en su fuerza y especificidades. Dependiendo del sistema huésped/vector utilizado, cualquiera de un número de elementos de transcripción y traducción adecuados, incluyendo promotores constitutivos e inducibles, se pueden utilizar en el vector de expresión. Por ejemplo, cuando se clona en sistemas bacterianos, pueden utilizarse promotores inducibles, tales como pL de bacteriófago λ, plac, ptrp, ptac (promotor híbrido ptrp-lac) y similares; cuando se clona en sistemas celulares de insectos, se pueden utilizar promotores, tales como el promotor de poliedro de baculovirus; cuando se clona en sistemas de células vegetales, se pueden utilizar promotores derivados del genoma de células vegetales (por ejemplo, promotores de choque térmico; el promotor para la subunidad pequeña de RUBISCO; el promotor para la proteína de unión a/b de clorofila) o de virus de plantas (por ejemplo, promotor 35S ARN de CaMV; el promotor de proteína de cubierta de TMV); cuando se clona en sistemas de células de mamíferos, se pueden utilizar promotores derivados del genoma de células de mamífero (por ejemplo, promotor de metalotioneína) o de virus de mamíferos (por ejemplo, el promotor tardío de adenovirus; el promotor del virus vaccinia 7.5 K); cuando se generan líneas celulares que contienen múltiples copias del producto de expresión, se pueden utilizar vectores basados en SV40,

BPV y EBV con un marcador seleccionable apropiado.

[**00172**] En los casos en que se utilizan vectores de expresión vegetales, la expresión de secuencias que codifican los miméticos de ApoA-I se puede dirigir por cualquiera de un número de promotores. Por ejemplo, se pueden utilizar promotores virales, tales como promotores 35S ARN y 19S ARN de CaMV (Brisson et al, 1984, Nature 310: 511-514), o el promotor de proteína de cubierta de TMV (Takamatsu et al, 1987, EMBO J. 6: 307-311); alternativamente, se pueden utilizar promotores de plantas, tales como la subunidad pequeña de RUBISCO (Coruzzi et al, 1984, EMBO J. 3: 1671-1680; Broglie et al, 1984, Science 224: 838-843) o promotores de choque térmico, por ejemplo, hsp17.5-E o hsp17.3-B de soja (Gurley et al, 1986, Mol Cell Biol 6: 559-565). Estas construcciones se pueden introducir en células vegetales usando plásmidos Ti, plásmidos Ri, vectores de virus de plantas, transformación directa de ADN, microinyección, electroporación, etc. Para revisiones de dichas técnicas, véase, por ejemplo, Weissbach y Weissbach, 1.988, Methods for Plant Molecular Biology, Academic Press, Nueva York, Sección VIII, pág 421-463; y Grierson y Corey, 1988, Plant Molecular Biology, 2ª Ed., Blackie, London, Capítulos 7-9.

[**00173**] En un sistema de expresión de insectos que puede utilizarse para producir los miméticos de ApoA-I, Autographa californica, se utiliza el virus de polihidrosis nuclear (AcNPV) como vector para expresar los genes exógenos. El virus crece en células de Spodoptera frugiperda. Una secuencia codificante puede clonarse en regiones no esenciales (por ejemplo, el gen de poliedro) del virus y se coloca bajo control de un promotor AcNPV (por ejemplo, el promotor de poliedro). La inserción exitosa de una secuencia codificante dará como resultado la inactivación del gen de poliedro y la producción de virus recombinante no ocluido (es decir, virus que carecen de la cubierta proteica codificada por el gen de poliedro). Estos virus recombinantes se utilizan a continuación para infectar células de Spodoptera frugiperda en las que se expresa el gen insertado (por ejemplo, véase Smith et al, 1983, J. Virol 46: 584; Smith, Patente de Estados Unidos No. 4.215.051). Otros ejemplos de este sistema de expresión pueden encontrarse en Current Protocols in Molecular Biology, vol. 2, Ausubel et al., Eds., Greene Publish. Assoc. y Wiley Interscience.

[**00174**] En las células huésped de mamífero, se puede utilizar un número de sistemas de expresión basados en virus. En los casos donde se utiliza un adenovirus como vector de expresión, se puede ligar una secuencia codificante a un complejo de adenovirus de control de la transcripción/traducción, por ejemplo, la secuencia del promotor tardío y la secuencia líder tripartita. Este gen quimérico se puede insertar en el genoma del adenovirus mediante recombinación *in vitro* o *in vivo*. La inserción en una región no esencial del genoma viral (por ejemplo, la región El o E3) dará lugar a un virus recombinante que es viable y capaz de expresar el péptido en huéspedes infectados (por ejemplo, véase Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 81: 3655-3659). Alternativamente, se puede utilizar el promotor de vaccinia 7.5 K, (véase, por ejemplo, Mackett et al, 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 79: 7415-7419; Mackett et al, 1984, J. Virol. 49: 857-864; Panicali et al, 1982, Proc. Natl. Acad. Sci. 79: 4927-4931).

[**00175**] Otros sistemas de expresión para la producción de los miméticos de ApoA-I serán evidentes para los expertos en la técnica.

C. Purificación

[00176] Los miméticos de ApoA-I se pueden purificar por técnicas conocidas en la técnica, tales como cromatografía de fase inversa, cromatografía líquida de alto rendimiento, cromatografía de intercambio iónico, electroforesis en gel, cromatografía de afinidad y similares. Las condiciones reales utilizadas para purificar un mimético de ApoA-I particular pueden depender, en parte, de la estrategia de síntesis y de factores, tales como carga neta, hidrofobicidad, hidrofilicidad, etc., y serán evidentes para los expertos en la técnica. Los péptidos ramificados multiméricos pueden purificarse, por ejemplo, mediante cromatografía de intercambio iónico o de exclusión por tamaño.

[**00177**] Para la purificación de cromatografía de afinidad, se puede utilizar cualquier anticuerpo que se une específicamente al mimético de ApoA-I. Para la producción de anticuerpos, pueden inmunizarse diversos animales huésped, incluyendo, pero sin limitación, conejos, ratones, ratas, etc., mediante inyección con un péptido. El péptido se puede unir a un portador adecuado, tal como BSA, por medio de un grupo funcional de cadena lateral o enlazadores unidos a un grupo funcional de cadena lateral. Se pueden utilizar varios adyuvantes para aumentar la respuesta inmunológica, dependiendo de la especie huésped, incluyendo, pero sin limitación, de Freund (completo e incompleto), geles minerales, tales como hidróxido de aluminio, sustancias tensioactivas, tales como lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, emulsiones de aceite, hemocianina de lapa californiana, dinitrofenol, y adyuvantes humano potencialmente útiles, tales como BCG (bacilo de Calmette-Guerin) y Corynebacterium parvum.

[**00178**] Los anticuerpos monoclonales para un mimético de ApoA-I se pueden preparar usando cualquier técnica que proporcione la producción de moléculas de anticuerpo mediante líneas celulares continuas en cultivo. Estos incluyen, pero sin limitación, la técnica del hibridoma descrita por Kohler y Milstein, 1975, Nature 256: 495-497, o Kaprowski, patente de Estados Unidos No. 4.376.110 que se incorpora por referencia en el presente documento; la técnica de hibridoma de células B humanas) Kosbor et al, 1983, Immunology Today 4:72; Costa et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 2026-2030); y la técnica de hibridoma de EBV (Cole et al., 1985, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pág. 77-96 (1985)). Además, pueden utilizarse técnicas desarrolladas para la

producción de "anticuerpos quiméricos" Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 81: 6851-6855; Neuberger et al, 1984, Nature 312: 604-608; Takeda et al, 1985, Nature 314: 452-454, Boss, patente de Estados Unidos. Nº 4816397; Cabilly, patente de Estados Unidos. No. 4816567; que se incorporan por referencia en este documento) mediante el empalme de los genes de una molécula de anticuerpo de ratón de especificidad de antígeno apropiada junto con genes de una molécula de anticuerpo humano de actividad biológica apropiada. O se pueden preparar anticuerpos "humanizados" (véase, por ejemplo, Queen, patente de Estados Unidos No. 5585089 que se incorpora por referencia en este documento). Alternativamente, las técnicas descritas para la producción de anticuerpos de cadena sencilla (patente de Estados Unidos No. 4946778) pueden adaptarse para producir anticuerpos de cadena sencilla específicos de péptido.

[**00179**] Los fragmentos de anticuerpo que contienen deleciones de sitios de unión específicos se pueden generar mediante técnicas conocidas. Por ejemplo, dichos fragmentos incluyen, pero sin limitación, fragmentos $F(ab')_2$, que pueden producirse mediante digestión con pepsina de la molécula de anticuerpo y los fragmentos Fab, que pueden generarse reduciendo los puentes disulfuro de los fragmentos $F(ab')_2$. Alternativamente, se pueden construir bibliotecas de expresión de Fab (Huse et al, 1989, Science 246: 1275-81) para permitir la identificación rápida y fácil de fragmentos Fab monoclonales con la especificidad deseada para el péptido de interés.

[00180] El anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico para el mimético de ApoA-I deseado se puede unir, por ejemplo, a agarosa, y el complejo anticuerpo-agarosa se utiliza en inmunocromatografía para purificar los péptidos de la invención. Véase, Scopes, 1984, Protein Purification: Principles and Practice, Springer-Verlag New York, Inc., Nueva York, Livingstone, 1974, Methods in Enzymology: Immunoaffinity Chromatography of Proteins 34: 723-731.

IV. Composiciones

[**00181**] En una realización, la invención proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un mimético de ApoA-I y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00182] Las composiciones se pueden formular para la administración a un mamífero mediante inyección. Las preparaciones inyectables incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del principio activo en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, y pueden contener conservantes añadidos. Alternativamente, la formulación inyectable puede proporcionarse en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero sin limitación, agua estéril libre de pirógenos, tampón, solución de dextrosa, etc., antes de su uso. Con este fin, un mimético de ApoA-I puede liofilizarse o se puede preparar un complejo de lípido-péptido coliofilizado. Las preparaciones almacenadas pueden suministrarse en forma de dosificación unitaria y reconstituirse antes de su uso *in vivo*.

[00183] Para una liberación prolongada, la composición se puede formular como una preparación de depósito, para administración por implantación; por ejemplo, inyección subcutánea, intradérmica o intramuscular. De este modo, por ejemplo, el mimético de ApoA-I se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles; por ejemplo, como una forma de sal escasamente soluble del mimético de ApoA-I.

[00184] En otra realización, las composiciones se administran por vía intravenosa. Alternativamente, se pueden utilizar sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco adhesivo o parche que libera lentamente el principio activo para absorción percutánea. Con este fin, se puedne utilizar potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del mimético de ApoA-I. Una ventaja particular se puede lograr mediante la incorporación del mimético de ApoA-I en un parche de nitroglicerina para su uso en un mamífero que tiene una afección, tal como enfermedad cardíaca isquémica o hipercolesterolemia.

[**00185**] Para la administración oral, las composiciones pueden tener la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, aromatizantes, colorantes y agentes edulcorantes según sea apropiado. Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente

para proporcionar una liberación controlada del mimético de ApoA-I.

[00186] Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional. Para las rutas de administración rectal y vaginal, el principio activo puede formularse como soluciones (para enemas de retención), supositorios o pomadas.

[**00187**] Para la administración por inhalación, el mimético de ApoA-I se puede suministrar convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse disponiendo una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del mimético de ApoA-I y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

[**00188**] Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el mimético de ApoA-I. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina metálica o de plástico, tal como un envase blister. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

[**00189]** En algunas realizaciones, se puede formular o administrar el mimético de ApoA-I como un complejo con un lípido. Por consiguiente, la invención incluye complejos de mimético de ApoA-I/lípido, composiciones de los mismos, y procedimientos para su administración. Los complejos pueden presentar varias ventajas ya que pueden tener un aumento de la vida media en la circulación, particularmente cuando el complejo tiene un tamaño y densidad similares a HDL, y especialmente las poblaciones de HDL pre-β-1 o pre-β-2. Los complejos se pueden preparar convenientemente utilizando cualquiera de un número de procedimientos descritos a continuación. Las preparaciones estables que tienen una vida útil relativamente larga se pueden fabricar mediante liofilización, siendo el procedimiento de coliofilización descrito a continuación una realización. Los complejos liofilizados se pueden utilizar para preparar grandes cantidades para la reformulación farmacéutica, o para preparar alícuotas individuales o dosificaciones unitarias que pueden ser reconstituidas mediante rehidratación con agua estéril o una solución tamponada apropiada antes de la administración a un sujeto.

[**00190**] Se puede utilizar una variedad de procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica para preparar los complejos. Por ejemplo, se puede utilizar un número de técnicas disponibles para la preparación de liposomas o proteoliposomas. Por ejemplo, el mimético de ApoA-I puede cosonicarse (usando un sonicador de baño o de sonda) con lípidos apropiados para formar complejos. Alternativamente, el mimético de ApoA-I se puede combinar con vesículas de lípido preformadas que dan lugar a la formación espontánea de complejos de péptido-lípido. En otra alternativa, los complejos pueden formarse mediante un procedimiento de diálisis con detergente; por ejemplo, se dializa una mezcla de mimético de ApoA-I, lípido y detergente para eliminar el detergente y reconstituir o formar complejos (véase, por ejemplo, Jonas et al, 1986, Methods in Enzymol 128: 553-582).

[**00191**] Como alternativa, los complejos se pueden preparar mediante los procedimientos descritos en la patente de Estados Unidos No. 6004925 ("'patente 925"), la descripción de la cual se incorpora por referencia en este documento. En los procedimientos de la patente '925, el mimético de ApoA-I y el lípido se combinan en un sistema de disolventes que cosolubiliza cada ingrediente y que se puede eliminar completamente por liofilización. Con este fin, se seleccionan pares de disolventes para asegurar la cosolubilidad tanto del mimético de ApoA-I y el lípido. En una realización, el mimético de ApoA-I del complejo se puede disolver en un disolvente acuoso u orgánico o mezcla de disolventes (disolvente 1). El componente lípido, tal como un fosfolípido, se disuelve en un disolvente acuoso u orgánico o mezcla de disolventes (disolvente 2) que es miscible con el disolvente 1, y las dos soluciones se mezclan. Alternativamente, el mimético de ApoA-I y el lípido se pueden incorporar en un sistema de codisolvente; es decir, una mezcla de disolventes miscibles. Alternativamente, el mimético de ApoA-I y el lípido pueden suspenderse en un disolvente o mezcla de disolventes. En una realización, la mezcla de disolventes es una mezcla de disolvente orgánico y agua. Los ejemplos de disolventes orgánicos incluyen, pero sin limitación, ácido acético, xileno, ciclohexano, y metanol. Los ejemplos de mezclas de disolventes incluyen, pero sin limitación, ácido acético y xileno, ácido acético y ciclohexano, y metanol y xileno. En primer lugar se puede determinar empíricamente la proporción adecuada de mimético de ApoA-I con respecto a los lípidos de modo que los complejos resultantes posean las propiedades físicas y químicas apropiadas; es decir, habitualmente (pero no necesariamente) de tamaño similar a las HDL. La mezcla resultante se congela y se liofiliza hasta sequedad. A veces, se añade un disolvente adicional a la mezcla para facilitar la liofilización. Este producto liofilizado puede almacenarse durante largos períodos y habitualmente permanecerá estable.

[00192] Como alternativa, los complejos se pueden preparar mediante la coliofilización del mimético de ApoA-I con el péptido en soluciones o suspensiones. La solución homogénea de péptido y fosfolípidos de elección en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos se puede liofilizar, y los complejos de péptido/fosfolípido se pueden formar espontáneamente mediante la hidratación del polvo liofilizado con un tampón acuoso.

[00193] El producto liofilizado puede reconstituirse con el fin de obtener una solución o suspensión del complejo.

Con este fin, el polvo liofilizado se rehidrata con una solución acuosa hasta un volumen adecuado (a menudo 5-20 mg de péptido/ml que es conveniente para inyección intravenosa). En una realización, el polvo liofilizado se rehidrata con solución salina tamponada con fosfato, bicarbonato salino o una solución salina fisiológica. El pH de la mezcla se puede ajustar a 7,5-8,5. La mezcla se puede agitar o en vórtice para facilitar la rehidratación, y en la mayoría de los casos, la etapa de reconstitución puede llevarse a cabo a una temperatura igual o mayor que la temperatura de transición de fase del componente lipídico de los complejos. En cuestión de minutos, resulta una preparación clara de complejos lípido-proteína reconstituidos.

[**00194]** Se puede caracterizar una alícuota de la preparación reconstituida resultante para confirmar que los complejos en la preparación tienen la distribución de tamaño deseado; por ejemplo, la distribución de tamaño de HDL. La caracterización de la preparación reconstituida se puede realizar usando cualquier procedimiento conocido en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, cromatografía de filtración de exclusión por tamaño, cromatografía de filtración en gel, cromatografía de filtración en columna, cromatografía de permeación en gel, y electroforesis en PAGE nativa. En una realización, la preparación reconstituida se caracteriza mediante cromatografía de filtración en gel. El tamaño de los complejos resultantes puede ser determinante de su eficacia. En los ejemplos descritos a continuación, se utiliza un sistema de cromatografía de filtración en gel 6 FPLC Pharmacia Superose. El tampón que se utiliza contiene NaCl 150 mM en tampón fosfato 50 mM, pH aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9, en una realización 7,5 a 8,5, en otra realización 7,4. Un volumen de muestra habitual es de 20 a 200 microlitros de complejos que contienen 5 mg de péptido/ml. El caudal de la columna es de 0,5 ml/min. Una serie de proteínas de peso molecular y diámetro de Stokes conocidos, así como HDL humanas, se utilizan como patrones para calibrar la columna. Las proteínas y complejos de lipoproteína se monitorizan mediante absorbancia o dispersión de luz de longitud de onda de 254 o 280 nm.

[**00195**] La preparación reconstituida puede también caracterizarse para determinar la concentración, pH final y la osmolalidad de la solución resultante, así como la concentración e integridades de péptido y lípidos individuales. La concentración de mimético de ApoA-I y lípido de los complejos se puede medir mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica, incluyendo, pero sin imitación, ensayos de proteínas y fosfolípidos, y procedimientos cromatográficos, tales como cromatografía líquida de alto rendimiento ("HPLC"), filtración en gel cromatografía, cromatografía de gases ("GC"). Los cromatógrafos pueden acoplarse con varios detectores, incluyendo, pero sin limitación, espectrómetros de masas, UV o grupos de diodos, fluorescentes y detectores de dispersión de luz elástica. La integridad del mimético de ApoA-I y lípido en los complejos se puede determinar mediante las técnicas cromatográficas descritas anteriormente, así como mediante análisis de aminoácidos, cromatografía en capa fina, y ensayos estándar para determinar la oxidación de lípidos para los lípidos.

[**00196**] El lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido puede ser uno o más de una variedad de lípidos, incluyendo, pero sin limitación, saturados, lípidos y fosfolípidos satiurados, insaturados, naturales y sintéticos, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las sales habituales incluyen, pero sin limitación, sales de sodio, calcio, magnesio, y potasio.

[00197] Los lípidos adecuados de los complejos de mimético de ApoA-I/lípido incluyen, pero sin limitación, fosfolípidos de cadena de alquilo (C_1-C_6), fosfatidilcolina (PC), fosfatidilcolina de huevo, fosfatidilcolina de soja, dipalmitoilfosfatidilcolina, dimiristoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina, 1-miristoil-2- palmitoilfosfatidilcolina, 1-palmitoil-2-miristoilfosfatidilcolina, 1-palmitoil-2-estearoilfosfatidilcolina, 1-estearoil-2-palmitoilfosfatidilcolina, 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina, 1-oleoil-2-palmitilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidiletanolamina, dilauroilfosfatidilglicerol fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, esfingomielina, esfingolípidos, fosfatidilglicerol, difosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidilglicerol, diestearoilfosfatidilglicerol, dioleoilfosfatidilglicerol, ácido dimiristoilfosfatídico, ácido dipalmitoilfosfatídico, dimiristoilfosfatidiletanolamina, dipalmitoilfosfatidiletanolamina, dimiristoilfosfatidilserina, dipalmitoilfosfatidilserina, fosfatidilserina de cerebro, esfingomielina, esfingomielina de cerebro, dipalmitoilesfingomielina, diestearoilesfingomielina, ácido fosfatídico, galactocerebrósido, gangliósidos, cerebrósidos, dilaurilfosfatidilcolina, (1,3)-D-manosil-(1,3) diglicérido, aminofenilglicósido, glicolípidos de 3-colesteril-6'-(glicosiltio) hexil éter, y colesterol y sus derivados.

[**00198**] En una realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es un fosfolípido neutro. El fosfolípido neutro puede ser cualquier fosfolípido que tiene una carga neta de aproximadamente cero a pH fisiológico. En algunas realizaciones, el fosfolípido neutro es un zwitterion que tiene una carga neta de aproximadamente cero a pH fisiológico.

[**00199]** En otra realización, el fosfolípido neutro es una lecitina (también conocida como fosfatidilcolina). En algunas realizaciones, el fosfolípido neutro es una mezcla de fosfolípidos neutros que comprende aproximadamente de 5 a aproximadamente 100% en peso de lecitina. En otras realizaciones, la mezcla de fosfolípidos neutros comprende aproximadamente 100% en peso de lecitina. En algunas realizaciones, el fosfolípido neutro es una mezcla de fosfolípidos neutros que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 100% en moles de lecitina. En otras realizaciones, la mezcla de fosfolípidos neutros comprende aproximadamente 100% en moles de lecitina.

[00200] En otra realización, el fosfolípido neutro es una esfingomielina. En algunas realizaciones, el fosfolípido

neutro es una mezcla de fosfolípidos neutros que comprende aproximadamente de 5 a aproximadamente 100% en peso de esfingomielina. En otras realizaciones, el fosfolípido neutro es una mezcla de fosfolípidos neutros que comprende aproximadamente 100% en peso de esfingomielina. En algunas realizaciones, el fosfolípido neutro es una mezcla de fosfolípidos neutros que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 100% en moles de esfingomielina. En otras realizaciones, el fosfolípido neutro es una mezcla de fosfolípidos neutros que comprende aproximadamente 100% en moles de esfingomielina.

[00201] En otra realización, el fosfolípido neutro del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es una mezcla de fosfolípidos neutros que comprende una lecitina y una esfingomielina. La relación molar de lecitina con respecto a esfingomielina puede variar, pero habitualmente varía de aproximadamente 20:aproximadamente 1 a aproximadamente 1:aproximadamente 20. En algunas realizaciones, la relación molar de lecitina:esfingomielina varía de aproximadamente 10:aproximadamente 3 a aproximadamente 10:aproximadamente 6. En otras realizaciones, la relación molar lecitina:esfingomielina varía de aproximadamente 1:aproximadamente 20 a aproximadamente 3:aproximadamente 10.

[**00202**] En otra realización, el fosfolípido neutro del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es una mezcla de fosfolípidos neutros que comprende lecitina, esfingomielina y uno o más fosfolípidos neutros adicionales. Habitualmente, el fosfolípido neutro adicional comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 100% en peso de la mezcla.

[**00203**] En otra realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es un fosfolípido cargado. Los fosfolípidos cargados adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol y ácido fosfatídico.

[00204] En una realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es una mezcla de al menos un fosfolípido neutro y al menos un fosfolípido cargado. La cantidad total de fosfolípido o fosfolípidos cargados en la mezcla de lípidos puede variar, pero habitualmente varía de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 10% en peso de la mezcla de lípidos. En algunas realizaciones, la cantidad total de fosfolípido o fosfolípidos cargados en la mezcla de lípidos es de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 2% en peso, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 3% en peso, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 4% en peso, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 5% en peso, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 6% en peso, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 7% en peso, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 8% en peso o de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 9% en peso de la mezcla de lípidos. En algunas realizaciones, la cantidad total de fosfolípido o fosfolípidos cargados en la mezcla de lípidos es de aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1,0, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9, aproximadamente 2,0, aproximadamente 2,1, aproximadamente 2,2, aproximadamente 2,3, aproximadamente 2,4, aproximadamente 2,5, aproximadamente 2,6, aproximadamente 2,7, aproximadamente 2,8, aproximadamente 2,9 o aproximadamente 3,0, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, o aproximadamente 10% en peso de la mezcla de lípidos. La cantidad total de fosfolípido o fosfolípidos neutros en la mezcla de lípidos también puede variar, y puede depender de la cantidad de fosfolípido o fosfolípidos cargados y cualquier otro lípido incluido. En una realización, la cantidad total de fosfolípido o fosfolípidos neutros en la mezcla de lípidos es de aproximadamente 90 a aproximadamente 99,8% en peso de la mezcla de lípidos. En una realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es una mezcla de esfingomielina y un fosfolípido cargado. En otra realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es una mezcla de esfingomielina, dipalmitoilfosfatidilcolina ("DPPC"), y un fosfolípido cargado.

[00205] En una realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es esfingomielina. En otra realización, la esfingomielina se obtiene de leche, huevo o cerebro o se produce sintéticamente. En otra realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es un análogo o derivado de esfingomielina. Los análogos o derivados de esfingomielina adecuados incluyen, pero sin limitación, palmitoilesfingomielina, estearoilesfingomielina, D-eritrosa-esfingomielina, y D- eritrosa-dihidroesfingomielina.

[**00206**] En otra realización, la esfingomielina se enriquece artificialmente en una cadena de acilo saturada o insaturada particular. Por ejemplo, la esfingomielina de la leche (Avanti Phospholipid, Alabaster, Alabama.) tiene largas cadenas de acilo saturadas. La esfingomielina de la leche comprende aproximadamente el 20% de la cadena de acilo C16:0 (16 carbono, saturada) en comparación con esfingomielina de huevo, que comprende 80% de C16:0. Utilizando la extracción con disolvente, la esfingomielina de leche puede enriquecerse en una cadena de acilo particular para obtener una composición que tiene una concentración de cadena de acilo comparable con, por ejemplo, la esfingomielina de huevo. Las cadenas de acilo que pueden utilizarse por la invención incluyen, pero sin limitación, cadenas de acilo saturadas (tales como cadenas de acilo de dipalmitoil, diestearoil, diaraquidonil y dibenzoil), cadenas insaturadas (tales como cadenas de diolcoil), cadenas mixtas de cadenas de acilo saturadas e insaturadas (tales como cadenas de palmitoil u oleoil), cadenas saturadas y/o insaturadas de longitudes mixtas, y análogos de éter de cadenas de acilo saturadas e insaturadas.

[**00207**] La esfingomielina puede ser semisintética, de manera que tiene una cadena de acilo particular. Por ejemplo, la esfingomielina de leche se puede purificar en primer lugar de la leche, a continuación, se puede escindir una cadena de acilo particular, por ejemplo, la cadena de acilo C16:0, y reemplazarse por otra cadena de acilo (tal como ácido palmítico o ácido oleico).

[**00208**] La esfingomielina también puede sintetizarse por completo, por ejemplo, mediante síntesis a gran escala. Véase, por ejemplo, Dong et al, patente de Estados Unidos Nº 5220043; Weis, 1999, Chem. Phys. Lipids 102 (1-2): 3-12. En una realización, se selecciona un nivel de saturación y composición de ácido graso predefinidos para la esfingomielina sintética.

[00209] En otra realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es una mezcla de esfingomielina y otro lípido. En esta realización, la esfingomielina comprende habitualmente de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% en peso de la mezcla.

[00210] En otra realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es una mezcla de esfingomielina y DPPC. En otra realización, el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es una mezcla de esfingomielina, DPPC, y dipalmitoilfosfatidilglicerol ("DPPG"). En una realización, el DPPG está presente en de aproximadamente 0 a aproximadamente 10% molar o % en peso de la mezcla. En otra realización, el DPPG está presente en de aproximadamente 2 a aproximadamente 4% molar o % en peso de la mezcla. En otra realización, la esfingomielina y el DPPG están presentes en la mezcla en una relación en peso o relación molar de aproximadamente 1:aproximadamente 1. En otra realización, la esfingomielina, DPPC, y DPPG están presentes en una relación en peso o relación molar de aproximadamente 1:aproximadamente 1:aproximadamente 0,06, respectivamente. En otra realización, la esfingomielina, DPPC, y DPPG están presentes en una relación molar de 1,04:1:0,061, respectivamente. En otra realización, la esfingomielina, DPPC, y DPPG están presentes en una relación en peso de 1:1:0,062, respectivamente. En otra realización, la mezcla es aproximadamente 48,5% molar o en peso de esfingomielina, aproximadamente 48,5% molar o en peso de DPPC, y aproximaadmente 3% molar o en peso de DPPG.

[00211] En otra realización, el complejo de mimético de ApoA-I/lípido comprende uno o más péptidos adicionales. En una realización, el péptido adicional es ApoA-I.

[**00212]** En una realización, la relación en peso del péptido total con respecto a lípidos en cada complejo de mimético de ApoA-I/lípido es de aproximadamente 1:aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1:aproximadamente 5. En otra realización, la relación en peso del péptido total con respecto al lípidos en cada complejo de mimético de ApoA-I/lípido es de aproximadamente 1:aproximadamente 1 a aproximadamente 1:aproximadamente 5. En otra realización, la relación en peso del péptido total con respecto a lípidos en cada complejo de mimético de ApoA-I/lípido es de aproximadamente 1:aproximadamente 2 a aproximadamente 1:aproximadamente 5. En otra realización, la relación en peso del péptido total con respecto a lípidos en cada complejo de mimético de ApoA-I/lípido es de aproximadamente 1:aproximadamente 2,5. En otra realización, la relación en peso del péptido total con respecto a lípidos en cada complejo de mimético de ApoA-I/lípido es de aproximadamente 1:aproximadamente 3 a 1:aproximadamente 5. En otra realización, la relación molar de péptido total con respecto a lípidos en cada complejo de mimético de ApoA-I/lípido es de aproximadamente 1:aproximadamente 2,5 a aproximadamente 1:aproximadamente 20. En otra realización, la relación molar de péptido total con respecto a lípidos en cada complejo de mimético de ApoA-I/lípido es aproximadamente 1:aproximadamente 9,2.

[**00213**] Cuando el lípido del complejo de mimético de ApoA-I/lípido es una mezcla de esfingomielina, DPPC y DPPG, la relación en peso de péptido:esfingomielina:DPPC:DPPG es habitualmente de aproximadamente 1:aproximadamente 1:aproximadamente 1:aproximadamente 0,08, respectivamente. En una realización, la relación en peso de péptido:esfingomielina:DPPC:DPPG es de 1:1,2125:1,2125:0,075, respectivamente. La relación molar de péptido:esfingomielina:DPPC:DPPG es habitualmente aproximadamente 1:aproximadamente 4:aproximadamente 4: aproximadamente 0,03, respectivamente. En una realización, la relación molar de péptido:esfingomielina:DPPC:DPPG es de 1:4,55:4,36:0,27, respectivamente.

[**00214**] En otra realización, el complejo de mimético de ApoA-I/lípido comprende de aproximadamente 40 a aproximadamente 85% en peso de lípidos y de aproximadamente 15 a aproximadamente 60% en peso de péptidos.

[00215] En otra realización, cada complejo de mimético de ApoA-I/lípido tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 12 nm de diámetro.

V. Procedimientos para tratar o prevenir una afección

[00216] Sin estar ligado a ninguna teoría particular, se cree que la hélice formada por los miméticos de ApoA-I de la invención mimetiza estrechamentede las propiedades estructurales y funcionales de las regiones helicoidales anfipáticas de ApoA-I nativa que son importantes para llevar a cabo la unión a lípidos, el eflujo de colesterol, y/o la activación de LCAT, dando lugar así a péptidos que muestran una actividad similar a ApoA-I elevada. En una

realización, los miméticos de ApoA-I funcionan formando hélices anfipáticas (en presencia de lípidos), uniendo lípidos, formando complejos de tipo pre-β o tipo HDL, activando LCAT, aumentando la concentración de HDL en suero e induciendo el eflujo de colesterol.

[**00217**] En una realización, los miméticos de ApoA-I activan LCAT. En otra realización, los miméticos de ApoA-I no activan LCAT. En otra realización, los miméticos de ApoA-I activan la LCAT, pero sólo hasta cierto grado que no da lugar a la aceleración de la esterificación de colesterol. En otra realización, los miméticos de ApoA-I activan LCAT, y de este modo, aceleran la esterificación del colesterol, pero en la que la aceleración de la esterificación de colesterol debido a la activación de LCAT, sin más, es insuficiente para tratar o prevenir una afección.

[**00218**] En una realización, la invención proporciona procedimientos para tratar o prevenir una afección, que comprende administrar una cantidad eficaz de un mimético de ApoA-I a un mamífero en necesidad del mismo.

[00219] Los ejemplos de dislipidemia incluyen cualquier trastorno para el que el aumento de la concentración de HDL en suero, la activación de LCAT, y la inducción del eflujo de colesterol y RCT es beneficioso. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, hiperproteinemia (tal como hiperquilomicronemia), alta concentración sérica de lipoproteínas de baja densidad, alta concentración sérica de lipoproteínas de muy baja densidad, hiperlipidemia (tal como hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia (tal como hipertrigliceridemia)), baja concentración sérica de lipoproteína de alta densidad, hipocolesterolemia, Abetalipoproteinemia, deficiencia de ApoA-I y enfermedad de Tangier.

[00220] Los ejemplos de enfermedades cardiovasculares incluyen, pero sin limitación, síndrome metabólico, enfermedad cardiaca isquémica, aterosclerosis, restenosis (por ejemplo, prevención o tratamiento de placas ateroscleróticas que se desarrollan como consecuencia de procedimientos médicos, tales como angioplastia con balón), endotoxemia (que a menudo da lugar a choque séptico), insuficiencia cardíaca congestiva (por ejemplo, insuficiencia cardíaca crónica o aguda), shock circulatorio, cardiomiopatía, trasplante cardíaco, infarto de miocardio, una arritmia cardiaca (tal como fibrilación auricular), taquicardia supraventricular, aleteo auricular, taquicardia auricular paroxística, aneurisma, angina de pecho, accidente cerebrovascular (apoplejía), enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, aterogénesis, terosclerosis, pancreatitis aguda y enfermedad de las arterias coronarias.

[00221] La disfunción endotelial es cualquier desequilibrio entre los factores vasodilatadores y los factores vasoconstrictores y los factores de inhibición del crecimiento y que promueven el crecimiento producido por el endotelio. La disfunción endotelial normalmente afecta la capacidad de dilatación de los vasos sanguíneos.

[**00222**] Los ejemplos de trastornos macrovasculares incluyen cualquier trastorno de un vaso sanguíneo grande. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, ataque isquémico transitorio, apoplejía, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, y enfermedad vascular periférica.

[00223] Los ejemplos de trastornos microvasculares incluyen cualquier trastorno de un vaso sanguíneo pequeño. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, retinopatía diabética (no proliferativa, proliferativa, edema macular), microalbuminuria, macroalbuminuria, enfermedad renal en etapa terminal, disfunción eréctil, neuropatía autónoma, neuropatía periférica, osteomielitis e isquemia de miembros inferiores.

[**00224**] Los miméticos de ApoA-I se pueden administrar solos o en combinación con uno o más de otros fármacos que son útiles para el tratamiento de una afección. Dichas terapias incluyen, pero sin limitación, la administración simultánea o secuencial de los fármacos implicados.

[**00225**] En una realización, los procedimientos para tratar o prevenir una afección pueden comprender además la administración de uno o más fármacos de una o más de las siguientes clases: inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), beta bloqueadores, nitratos, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, agentes trombolíticos, y agentes reductores de colesterol en la sangre. En otra realización, los procedimientos para tratar o prevenir una afección comprenden además la administración de uno o más de: colestiramina, colestipol, colesevelam, gemfibrozil, ciprofibrato, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ezetimibe, ramipril, verapamil, nicardipina, diltiazem, carvedilol, nadolol, mononitrato de isosorbida, propranolol, dinitrato de isosorbida, digoxina, furosemida, tartrato de metoprolol, trandolapril, nitroglicerina, besilato de amlodipina, oxicodona, clopidogrel, nifedipina, atenolol, lisinopril, aspirina y lanoxin.

[**00226**] En otra realización más, los procedimientos para tratar o prevenir una afección pueden comprender además la administración de uno o más de los medicamentos para reducir el colesterol conocidos por un experto en la técnica; por ejemplo, resinas de ácidos biliares, niacina, y/o estatinas, tales como atorvastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y pitavastatina. Dicha pauta puede producir efectos terapéuticos particularmente beneficiosos ya que cada fármaco actúa sobre una diana diferente en la síntesis y transporte de colesterol; es decir, las resinas de ácidos biliares afectan el reciclaje del colesterol, a la población de quilomicrones y LDL; la niacina afecta principalmente a la población VLDL y LDL; las estatinas inhiben la síntesis de colesterol, disminuyendo la población de LDL (y quizás aumentando la expresión del receptor de LDL); mientras que los miméticos de ApoA-I

afectan a RCT, aumentan el HDL, aumentan la actividad LCAT e inducen el eflujo de colesterol.

[00227] En otra realización, los procedimientos para tratar o prevenir una afección pueden comprender además la administración de un fibrato, tal como clinofibrato, clofibrato, simfibrato, fenofibrato y benzafibrato.

[**00228]** En otra realización más, los procedimientos para tratar o prevenir una afección pueden comprender además la administración de un agente antimicrobiano y/o un agente antiinflamatorio, por ejemplo, que es útil para tratar el choque séptico inducido por endotoxina.

[**00229**] Los miméticos de ApoA-I se pueden administrar por cualquier vía adecuada que garantice la biodisponibilidad en la circulación. Esto puede conseguirse mediante vías parenterales de administración, incluyendo inyecciones por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM), intradérmica, subcutánea (SC) e intraperitoneal (IP). Sin embargo, se pueden usar otras vías de administración. Por ejemplo, la absorción a través del tracto gastrointestinal puede conseguirse mediante rutas orales de administración (incluyendo, pero sin limitación, la ingestión, vía bucal y sublingual) siempre que se usen formulaciones apropiadas (por ejemplo, recubrimientos entéricos) para evitar o minimizar la degradación de los péptidos, por ejemplo, en el duro entorno de la mucosa oral, el estómago y/o intestino delgado. Alternativamente, la administración a través del tejido mucosal, tal como los modos de administración por vía vaginal y rectal, puede utilizarse para evitar o minimizar la degradación en el tracto gastrointestinal. En otra alternativa, las formulaciones de la invención se pueden administrar de forma transcutánea (por ejemplo, por vía transdérmica), ocular, o por inhalación. Se entenderá que la vía de administración elegida puede variar con la afección, edad y complacencia del receptor.

[00230] La dosis real del mimético de ApoA-I usada puede variar con la vía de administración, y se puede ajustar para lograr las concentraciones plasmáticas circulantes de mimético de ApoA-I de 100 mg/l a 2 g/l. En una realización, la dosis de mimético de ApoA-I se ajusta para alcanzar un nivel sérico de mimético de ApoA-I libre o complejado durante al menos 24 horas después de la administración que se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 mg/dl a 300 mg/dl mayor que el nivel de línea base (inicial) antes de la administración.

[**00231**] Los miméticos de ApoA-I se pueden administrar en una variedad de diferentes pautas de tratamiento. En una realización, el mimético de ApoA-I se administra por inyección a una dosis entre 0,5 mg/kg y 100 mg/kg una vez a la semana. En otra realización, los niveles séricos deseables pueden mantenerse mediante perfusión continua o mediante perfusión intermitente que proporcionan de aproximadamente 0,5 mg/kg/h a 100 mg/kg/h del mimético de ApoA-I. En una realización, el mimético de ApoA-I se administra a una dosis de aproximadamente 20 mg/kg.

[00232] En otra realización, el mimético de ApoA-I se administra por inyección intravenosa una vez o más por día. En otra realización, el mimético de ApoA-I se administra mediante inyección una vez cada 3 a 15 días, una vez cada 5 a 10 días, o una vez cada 10 días. En otra realización, el mimético de ApoA-I se administra en una serie de inyecciones de mantenimiento, donde la serie de inyecciones de mantenimiento se administra una vez cada 6 meses hasta un año. La serie de inyecciones de mantenimiento se puede administrar, por ejemplo, durante un día (perfusión para mantener un nivel específico en plasma de complejos), varios días (por ejemplo, cuatro inyecciones durante un período de ocho días) o varias semanas (por ejemplo, cuatro inyecciones durante un período de cuatro semanas).

[**00233**] En otra realización, se puede administrar una dosis creciente de mimético de ApoA-I, empezando con aproximadamente de 1 a 5 dosis en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg por administración, a continuación, seguido de dosis repetidas de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 1 g por administración. Dependiendo de las necesidades del paciente, la administración puede ser mediante perfusión lenta con una duración de más de una hora, mediante perfusión rápida de una hora o menos, o mediante una única inyección en bolo.

[**00234]** La toxicidad y la eficacia terapéutica de los miméticos de ApoA-I se pueden determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales para determinar la LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación LD_{50}/ED_{50}. En una realización, los miméticos ApoA-I muestran elevados índices terapéuticos.

VI. Procedimientos de ensayo

[**00235]** Los miméticos de ApoA-I pueden ensayarse por su capacidad para formar hélices alfa en presencia de lípidos, para unir lípidos, para formar complejos con lípidos, para activar LCAT, para inducir el eflujo de colesterol, etc.

[00236] Los procedimientos y ensayos para analizar la estructura y/o función de los miméticos de ApoA-I son bien conocidos en la técnica. A continuación se proporcionan varios procedimientos. Por ejemplo, se pueden utilizar ensayos de dicroísmo circular (CD) y de resonancia magnética nuclear (RMN) descritos en los ejemplos siguientes para analizar la estructura de los miméticos de ApoA-I, y en particular, el grado de helicidad en presencia de lípidos.

La capacidad de unir lípidos puede determinarse utilizando el ensayo de espectroscopía de fluorescencia descrito en los ejemplos siguientes. La capacidad de los péptidos y/o análogos de péptido para activar LCAT puede determinarse fácilmente usando la activación de LCAT descrito en los ejemplos a continuación. Los ensayos *in vitro* e *in vivo* descritos en los ejemplos siguientes se puede utilizar para evaluar la vida media, distribución, eflujo de colesterol y efectos sobre la RCT.

[**0237**] En general, los miméticos de ApoA-I según la invención que muestran las propiedades indicadas en la tabla 10 siguiente se consideran que son particularmente útiles.

Tabla 10

	Intervalo 1	Intervalo 2
% de helicidad en presencia de lípidos (R_i = 30) (péptidos no bloqueados que tienen 22 residuos de aminoácido)	> 60%	> 80%
% de helicidad en presencia de lípidos (R_i = 30) (péptidos no bloqueados que tienen 18 residuos de aminoácido)	> 40%	> 60%
% de helicidad en presencia de lípidos (R_i = 30) (péptidos bloqueados que tienen 18 o menos residuos de aminoácido)	> 60%	> 80%
Unión a lípidos (en presencia de vesículas unilamelares pequeñas (“SUVs”)	0,5-10 μM péptido (R_i = 1-50)	
Activación de LCAT	> 38%	> 80%

R_i es la proporción molar lípido:péptido

[**00238**] La capacidad de un mimético de ApoA-I para formar una hélice α en presencia de lípidos se puede demostrar utilizando el ensayo de CD descrito a continuación. Aquellos péptidos que son al menos un 40% helicoidales (péptidos no bloqueados que contienen 18 o menos residuos de aminoácido) o un 60% helicoidales (péptidos bloqueados que contienen 18 o menos residuos de aminoácido; péptidos no bloqueados que contienen 22 o más residuos de aminoácido) y que se unen a lípidos (a una concentración de aproximadamente 5 μM y una relación molar lípido:péptido de aproximadamente 30), en particular los miméticos de ApoA-I que contienen un Trp (W) o residuo Nal fluorescente, se pueden identificar usando el ensayo de fluorescencia descrito a continuación. Sin embargo, los miméticos de Apo-A que no contienen residuos fluorescentes, la unión a lípidos se observa cuando la helicidad aumenta en presencia de lípidos.

[00239] En una realización de la invención, los miméticos de ApoA-I, en particular aquellos que muestran unión a lípidos en presencia de SUV (péptido 0,5-10 μM; relación molar lípido:péptido en el intervalo de 1 a 50), se criban por su capacidad para activar LCAT, ya que los péptidos que activan la LCAT son particularmente útiles en los procedimientos descritos en el presente documento. En una realización, los miméticos de Apo-A muestran al menos aproximadamente 38% de activación de LCAT en comparación con la ApoA-I humana nativa (determinada usando el ensayo de activación de LCAT descrito en el presente documento). En otra realización, los miméticos de ApoA-I muestran un 50%, 60%, 70%, 80% o incluso 90% de activación de la LCAT en comparación con la ApoA-I humana nativa.

VII. Otros usos

[**00240**] Los miméticos de ApoA-I son útiles en ensayos *in vitro* para medir el HDL en suero, por ejemplo, para fines de diagnóstico. Debido a que los miméticos de ApoA-I normalmente se asocian con el componente HDL del suero, los miméticos se pueden utilizar como "marcadores" para la población de HDL. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a procedimientos para medir la concentración de HDL en suero, que comprende poner en contacto la HDL en suero con una cantidad de mimético de ApoA-I que se asocia con la HDL en suero y cuantificar la cantidad de HDL asociada a ApoA-I. Además, los miméticos de ApoA-I pueden utilizarse como marcadores para la subpoblación de HDL que es eficaz en el transporte inverso de colesterol ("RCT"). Para este fin, se puede añadir o mezclar mimético de ApoA-I con una muestra de suero de mamífero que comprende HDL; después de un tiempo de incubación apropiado, el componente HDL puede analizarse mediante la detección del mimético de ApoA-I incorporado. Esto se puede lograr usando mimético de ApoA-I marcado (por ejemplo, radiomarcadores, marcadores enzimáticos, marcadores fluorescentes, colorantes, etc.), o mediante inmunoensayos utilizando anticuerpos (o fragmentos de anticuerpos) específicos para el mimético de ApoA-I.

[**00241**] Alternativamente, los miméticos de Apo-A marcados son útiles en los procedimientos de obtención de imágenes (por ejemplo, tomografías y resonancias magnéticas) para visualizar el sistema circulatorio, o para monitorizar RCT, o para visualizar la acumulación de HDL en estrías grasas, lesiones ateroscleróticas, etc. (donde la HDL debe ser activa en el eflujo de colesterol).

[**00242**] La presente invención incluye además los siguientes ejemplos ilustrativos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de miméticos de ApoA-I

[00243] Los miméticos de ApoA-I se preparan mediante síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) utilizando química Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo). El residuo C-terminal se une covalentemente a una resina de 4-metilbenzhidrilamina (MBHA). Los otros residuos de aminoácidos se incorporan a continuación mediante la eliminación repetitiva del grupo protector Fmoc y el acoplamiento del aminoácido protegido. Después del ensamblaje en fase sólida del péptido, el péptido se escinde de la resina con ácido trifluoroacético (TFA). El péptido impuro se recupera por precipitación y se seca. La identidad del péptido impuro se confirma mediante análisis de MS y análisis de aminoácidos.

Ejemplo 2: Purificación de miméticos de ApoA-I

[00244] La purificación de los miméticos de Apo-A preparados según el Ejemplo 1 se lleva a cabo mediante HPLC preparativa de fase inversa con una fase estacionaria C18 (sílice injertado, tamaño de partícula de 15 μm, tamaño de poro 120 Å) usando un gradiente de agua/acetonitrilo (con contraion de TFA al 0,1%). Las fracciones eluidas se detectan mediante absorbancia de UV a 220 nm. Cada operación procesa aproximadamente 15 g de péptido impuro, agrupando las fracciones puras y concentrándolas en un evaporador rotatorio. La solución de péptido se purifica adicionalmente utilizando la columna de HPLC C18 utilizada en la primera etapa de purificación. La solución de péptido se concentra a continuación en un evaporador rotatorio para eliminar el acetonitrilo y se liofiliza.

[**00245**] A continuación, el péptido en polvo liofilizado se resolubiliza en 90% de agua/10% de acetonitrilo y el contraión se intercambia por acetato a través de cromatografía de intercambio iónico (resina Dowex, medio de elución de 90% de agua/10% de acetonitrilo). El péptido purificado con contraión de acetato se filtra a través de una membrana de 0,22 micrómetros estéril y se liofiliza.

Ejemplo 3: Síntesis del péptido 16

[00246] El péptido 16 se sintetizó en un soporte de fase sólida utilizando química de Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonilo). El residuo de isonipecotinilo C-terminal se unió covalentemente a la resina a través de un enlazador de tipo Wang. Los grupos protectores utilizados para los aminoácidos fueron: grupo t-butilo para Glu y Asp, grupo Boc para Lys, grupo Pbf para Arg, grupo Trt para Asn y Gln.

[**00247**] El ensamblaje en fase sólida del péptido se realizó manualmente en un reactor 601 equipado con un disco fritado, agitación mecánica y burbujeo de nitrógeno. La resina, resina de p-metil-benzhidrilamina (poliestireno-1%-divinilbenceno), se hinchó y se lavó con diclorometano (DCM)/dimetilformamida (DMF) (95/5). La incorporación del residuo C-terminal se logró mediante acoplamiento del ácido isonipecótico C-terminal esterificado en un enlazador MPPA (enlazador tipo Wang). La reacción de acoplamiento se llevó a cabo con 1,35 eq de Fmoc-Inp-MPPA-enlazador, 1,35 eq. de N-hidroxibenzotriazol (HOBt), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) y 4,05 eq. de diisopropiletilamina (DIEA) en DMF/DCM (50/50). Después del acoplamiento, la resina se lavó 3 veces con DMF.

[00248] La cadena peptídica se ensambló a la resina mediante la eliminación repetitiva del grupo protector Fmoc y el acoplamiento del aminoácido protegido. Todos los aminoácidos se acoplaron siguiendo el mismo ciclo: en primer lugar, el grupo protector Fmoc se eliminó en piperidina (35% en DMF) mediante tres ciclos repetidos. (La reacción de desprotección de Fmoc tardó alrededor de 16 min.) Después de la eliminación del grupo protector Fmoc, la resina se lavó con DMF en nueve ciclos repetidos. Los residuos de aminoácido protegidos con Fmoc (2 equiv) se acoplaron a continuación con 2 equivalentes de N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC)/HOBt en una mezcla de DMF y DCM (50/50). (La etapa de acoplamiento duró aproximadamente de una hora a toda la noche.) Se utilizó la prueba de ninhidrina para determinar si la reacción de acoplamiento se había completado. Si la prueba de ninhidrina indicaba que la reacción de acoplamiento estaba incompleta, el acoplamiento se repitió con un menor exceso (0,5 a 1 eq) de aminoácido, PyBOP, HOBt en DMF/DCM y DIEA. Después de la etapa de acoplamiento, la resina se lavó con DMF en tres ciclos repetidos.

[**00249**] El péptido se escindió a continuación de la resina y se desprotegió. La escisión de la resina y la desprotección se realizaron por lotes en una mezcla de TFA/agua/anisol (90/5/5 v/v/v) a una concentración de 5 ml/g de péptido con respecto a la resina durante 2,5 horas a temperatura ambiente. Durante la adición progresiva de la resina a la mezcla de reactivos, la temperatura se reguló para permanecer por debajo de 25ºC. El péptido era soluble en TFA y se extrajo de la resina mediante filtración a través de un disco sinterizado. Después de la concentración en un evaporador rotatorio, el péptido se precipitó en t-butil metil éter (MTBE) frío (0ºC ± 5ºC) y se filtró. El péptido impuro se lavó con MTBE y se secó bajo presión reducida en un horno a 30ºC.

[0250] Después de la eliminación del último grupo protector Fmoc, el péptido se trató con TFA/H_2O para la escisión y eliminación de la cadena lateral de los grupos protectores. A continuación, el péptido impuro se precipitó en éter frío y se recogió por filtración.

Ejemplo 4: Purificación del péptido 16

[0251] El péptido 16 preparado según el ejemplo 3 se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (cromatografía líquida de alta presión) con una fase estacionaria C18 usando un gradiente de agua/acetonitrilo (con el contraión de TFA). Se empaquetó una columna Prochrom LC100 con una fase estacionaria C18 nueva o dedicada (sílice injertada, tamaño de partícula de 15 micras, tamaño de poro de 120 Angstrom). El empaquetamiento de la columna se controló mediante un SST para el número de placas y el factor de asimetría.

[0252] En una columna Prochrom LC110, la cantidad de péptido inyectado para cada realización fue de alrededor de 15 g de péptido impuro disuelto en agua/acetonitrilo (80/20) a una concentración de aproximadamente 75 g/l. La columna se llevó a cabo con un gradiente de tampón B en tampón A (velocidad de flujo de aproximadamente 450 ml/min y una detección UV a 220 nm): tampón A: TFA al 0,1% en agua; tampón B = acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua (80/20), bajo las siguientes condiciones:

Columna:	C18 simetria, 5 µm, 250 x 4,6 mm, 100 Angstroms
Gradiente:	40% tampón B a 55% tampón B en 30 minutos a 1 ml/min
Temperatura:	60ºC
Detector:	210 nm

[0253] Las fracciones de elución se analizaron por HPLC analítica y se agruparon en cuatro categorías: Residuos, impuras iniciales, puro, e impurezas finales, de acuerdo con las especificaciones preestablecidas. Las especificaciones de pureza de HPLC en el proceso para clasificación de las fracciones en grupos son:

Residuo:	< 80%
Puro:	≥ 95%
Impurezas iniciales y finales:	≥ 80% a < 95%

[0254] Para asegurar un mejor rendimiento de recuperación del producto, las fracciones impuras cerca de las puras (impurezas iniciales y finales) fueron sometidas a una realización de reciclaje en la misma columna. Las “agrupaciones puras” se concentraron en un evaporador rotatorio para eliminar el acetonitrilo.

Ejemplo 5: Intercambio de contraiones y secado del péptido 16

[00255] Las agrupaciones puras del Ejemplo 4 se mezclaron y se agitaron para la homogeneización. La concentración de péptido 16 puro se realizó mediante HPLC de fase inversa sobre la columna preparativa que servía para la purificación. En una columna Prochrom LCL 10, el volumen de péptido puro inyectado para cada proceso fue de alrededor de 20 L a una concentración de aproximadamente 5 g/l. La columna se desarrolló con un gradiente en pendiente de tampón B en tampón A (velocidad de flujo de aproximadamente 450 ml/min y detección UV a 220 nm): tampón A = TFA al 0,1% en agua; tampón B: acetonitrilo/TFA al 0,1% en agua (80/20).

[00256] Se recogió el volumen de disolvente para todo el pico, se concentró en un evaporador rotatorio para eliminar el acetonitrilo y se liofilizó en un liofilizador de botella. Las agrupaciones liofilizadas resultantes de péptido purificado se mezclaron en agua/acetonitrilo (90/10) a una concentración de 80 g/l y se agitó para disolver completamente antes de cromatografía de intercambio iónico en una resina de acetato Dowex, fuertemente básica, de malla de 50-100. (El acetato Dowex se obtuvo mediante tratamiento de resina Cl Dowex con NaOH 1N, a continuación el aclarado con agua purificada, tratamiento con AcOH/H_2O (25/75), y aclarado con agua purificada.) La muestra se eluyó con agua/acetonitrilo (90/10). Se recogió el volumen de disolvente para todo el pico, y se concentró en un evaporador rotatorio si el volumen de elución era demasiado grande. La solución de péptido purificado se filtró a través de una cápsula de filtración estéril (0,22 micrómetros), y se liofilizó en un liofilizador genérico.

Ejemplo 6: Análisis de la pureza del péptido 16

[00257] La pureza del péptido 16 se determinó usando análisis por HPLC analítica de fase inversa. La pureza se estableció mediante la integración de las áreas de todos los picos (normalización de área). El análisis se realizó utilizando un sistema de HPLC Waters Alliance con: un módulo 2695 compuesto por una bomba de pistón dual, un desgasificador, un sistema de inyección automático, un horno de columna regulada Peltier; un módulo detector de UV 2487; y software Empower Pro Versión 5.00. La columna utilizada fue una columna Symmetry C18 (5 µ) o equivalente, 250 x 4,6 mm. La temperatura de la columna fue de 60ºC. Las inyecciones se eluyeron en un perfil de gradiente a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Eluyente A es TFA al 0,1% (por ejemplo, Acros 13972) en agua milli-Q, mientras que el eluyente B es TFA al 0,1% en acetonitrilo de calidad de gradiente de HPLC (por ejemplo, SDS 00637G). El perfil de gradiente se muestra a continuación:

Tiempo (min)	Eluente A (%)	Eluente B (%)
0,0	57	43
30,0	50	50
45,0	20	80
46,0	0	100
51,0	0	100
52,0	57	43

[00258] El péptido 16 se detectó mediante absorbancia de UV a 210 nm. El tiempo de procesado fue de 45 min, con un retraso de 22 minutos entre las inyecciones para lavar la columna. El péptido 16 se pesó en un vial de HPLC y se disolvió en agua purificada para proporcionar una concentración de aproximadamente 1,2 mg/ml. Se inyectaron soluciones de péptido a 20 μl.

Ejemplo 7: Caracterización de los miméticos de Apo-A por LC-MS

[**00259**] Se utiliza para la determinación de las masas un espectrómetro de masas con triple cuadrupolo estándar disponible comercialmente (modelo TSQ 700; Finnigan MAT, San José California, EE.UU.). Se utiliza una interfaz de electrospray asistida neumáticamente (ESI) para la introducción de la muestra a la fuente de ionización a presión atmosférica del espectrómetro de masas. El pulverizador de interfaz se hace funcionar a un potencial positivo de 4,5 kV. La temperatura del capilar de acero se mantiene a 200ºC, mientras que el colector está a 70ºC. Los iones positivos generados por este proceso de evaporación de iones entran en el analizador del espectrómetro de masas. El multiplicador se ajusta a 1000 V. El compartimiento analizador del espectrómetro de masas está en 4E-6. Todas las adquisiciones se realizan a una resolución <1 μ.

[00260] Los miméticos de ApoA-I se analizan mediante perfusión directa de los miméticos de ApoA-I purificados utilizando un sistema microbore ABI (Applied Biosystems) que consiste en una bomba de jeringa (modelo 140B), un detector UV (modelo 785A) y un horno/inyector (modelo 112A). El sistema de disolventes consiste en agua (disolvente A) y acetonitrilo (disolvente B), conteniendo cada uno TFA al 0,1%. Los miméticos de ApoA-I se perfunden utilizando un gradiente o condiciones isocráticas y se eluyen de una columna Aquapore C18. La velocidad de flujo es habitualmente de 300 μl/min. La concentración de cada mimético de ApoA-I es de aproximadamente 0,03 mg/ml, 20 μl de los cuales se inyectan (por ejemplo, 30 pmol).

[**00261**] Los experimentos de MS de exploración completa se obtienen mediante el rastreo del cuadrupolo 1 de m/z 500 a 1500 en 4 s. Los datos se adquirieron usando una estación Alfa DEC y se procesan utilizando el paquete de software proporcionado por Finnigan MAT (BioWorks).

Ejemplo 8: Caracterización del péptido 16 por LC-MS

[**00262**] El análisis espectral de masas se llevó a cabo utilizando un instrumento Thermo-Finnigan LCQ Advantage. La fuente fue ionización por electrospray (ESI-MS). Parámetros MS: flujo de gas nitrógeno = 30 unidades arbitrarias, Voltaje de spray = 5,2 V, temperatura capilar = 270ºC, voltaje capilar = 38 V, compensanción de la lente del tubo = 55 V. Se analizó una solución de ensayo de 100 tg/ml de solución del péptido 16 en metanol/agua/ácido fórmico 47/47/6 v/v/v (perfusión directa en el MS a una velocidad de flujo de 5 μl/min inyección con una jeringa de 500 μl). El resultado obtenido después de deconvolución estaba de acuerdo con el valor teórico.

Ejemplo 9: Análisis de aminoácidos de miméticos de ApoA-I

[00263] El análisis de aminoácidos se lleva a cabo usando un analizador de aminoácidos ABI (Applied Biosystems) 420. Este sistema consta de tres módulos: un instrumento de hidrólisis y derivatización, una HPLC de fase inversa y un sistema de datos. Las muestras de péptidos se aplican (3 veces por triplicado) sobre portaobjetos de vidrio poroso y posteriormente se hidrolizan en condiciones de fase de gas (155ºC, 90 min.). Después de extraer el HCl, los aminoácidos resultantes se convirtieron a PTC-AA (aminoácidos de feniltiocarbamoilo) utilizando PITC (fenilisotiocianato). Después de la transferencia al bucle de muestras de HPC, las mezclas resultantes se fraccionan en una columna C18 Aquapore utilizando el modo de gradiente (disolvente A: 50 mmol de acetato de amonio (NH_4Ac), pH 5,4, en agua; Disolvente B: 32 mmol de acetato de sodio (NaOAc) en acetonitrilo acuoso) bajo condiciones de control de temperatura. Los datos de HPLC son procesados por el paquete de software proporcionado por Applied Biosystems. La cuantificación se realiza en relación con un patrón de péptido proporcionado por Applied Biosystems.

Ejemplo 10: Análisis de aminoácidos del péptido 16

[00264] El péptido 16 (aproximadamente 700 μg) se hidrolizó por 100 [t.L HCl 6N (por ejemplo, Pierce 24308) a 110ºC durante 20 horas en los aminoácidos constitutivos que, después de la derivatización, se separaron y cuantificaron contra una mezcla estándar de aminoácidos (estándar de aminoácidos H, por ejemplo, Pierce 20088). Los aminoácidos se derivatizaron usando o-ftalaldehído (reactivo OPA, por ejemplo, Fluka 5061-3337) y 9-

fluorenilmetilcloroformiato (reactivo Fmoc, por ejemplo, Fluka 5061-3337), a continuación se inyectaron en una columna de HPLC C18. Se utilizó HPLC Agilent 1100 con detector de UV y software Chemstation para el análisis. La columna utilizada fue una columna Hypersil ODS 200 x 2,1 mm, 5 μm. El gradiente utilizado fue de 0-60% de B en 17 min hasta 100% de B durante 7 min a una velocidad de flujo de 0,45 ml/min. Tampón A = 2,3 g de acetato de sodio en 1000 ml de H_2O + 180 μl de trietilamina, pH ajustado a 7,2 con solución de ácido acético al 2% + 3,3 ml de tetrahidrofurano. Tampón B = 2,3 g de acetato de sodio en 200 ml de H_2O, pH ajustado a 7,2 con solución de ácido acético al 2% + 400 ml de acetonitrilo + 400 ml de metanol. Las mediciones de aminoácidos se realizaron por triplicado, con los aminoácidos detectados mediante absorbancia de UV a 368 y 262 nm. La solución patrón Pierce se inyectó tanto antes como después de la inyección por triplicado de la muestra del péptido.

Ejemplo 11: Preparación de complejos de péptido/lípido mediante coliofilización

[0**0265**] Se disuelven 50 mg de un mimético de ApoA-I en 1 ml de ácido acético glacial en un vial de vidrio transparente 1 ml con tapón. La disolución del péptido se ayuda mediante agitación ocasional durante un período de 10 minutos a temperatura ambiente. Se disuelven 50 mg de dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC; Avanti Polar Lipids, 99% pureza, producto # 850355) y 50 mg de esfingomielina de huevo (NOF) en 1 ml de ácido acético glacial. Se disuelven DPPG en una mezcla de 90% de ácido acético glacial y 10% de agua (v/v) a una concentración de 10 mg/ml. La disolución de DPPG se ayuda mediante la incubación a 37ºC. Las soluciones de mimético de ApoA-I, esfingomielina, DPPC y DPPG se mezclan para obtener una relación en peso del mimético de ApoA-I:esfingomielina:DPPC:DPPG de 1:1,35:1,35:0,30, respectivamente. La solución resultante se congela a -20ºC y se liofiliza durante más de 12 h.

[**00266**] El polvo liofilizado se hidrata en tampón de solución salina y bicarbonato (bicarbonato de sodio 20 mM, NaCl 130 mM, pH 8,2) para obtener una concentración final de 10 mg/ml de mimético de ApoA-I. La mezcla se agita para facilitar la rehidratación. Después de la hidratación se ajusta el pH con solución de NaOH 1 N a pH 7,4. Para ayudar a la formación del complejo, el polvo hidratado se incuba en un baño de agua a 50ºC durante 15 minutos, seguido del mantenimiento a temperatura ambiente durante 15 min. El calentamiento y enfriamiento se repite hasta que se obtiene una solución de clara a translúcida de complejos de mimético de ApoA-I/fosfolípido en tampón.

Ejemplo 12: Preparación de un complejo de péptido 16/lípido mediante homogenización

[00267] Se preparó un tampón de fosfato de sodio (12 mM, pH 8,2) y se calentó hasta 50ºC.

[**00268**] Se preparó una dispersión de DPPG mediante la dispersión de DPPG en tampón a una concentración de 45 mg/ml. Se preparó una solución del péptido disolviendo péptido 16 en tampón a una concentración de 30 mg/ml. El pH de la solución de péptido se ajustó a aproximadamente 8,2 mediante la adición de NaOH. A continuación, la solución de péptido se combinó con la dispersión de DPPG y se incubó a 50ºC hasta que se observó una solución clara, formando una solución de péptido/DPPG.

[**00269**] Se preparó una dispersión de esfingomielina/DPPC mediante la dispersión de la esfingomielina y DPPC en tampón a una concentración de 38,3 mg/ml de cada uno de esfingomielina y DPPC. La dispersión de esfingomielina/DPPC se mezcló a continuación usando mezclado de alto cizallamiento.

[**00270**] La solución de péptido/DPPG y la solución de esfingomielina/DPPC se combinaron y se homogeneizaron usando un homogeneizador de alta presión (Avestin C3) hasta que la solución se volvió translúcida y se formaron los complejos. Después de la homogeneización, se añadió un agente de isotonicidad (NaCl 130 mM). La solución se filtró de manera estéril y se envasó en viales de vidrio. La concentración final del péptido 16 en la solución fue de 15 mg/ml.

Ejemplo 13: Análisis de un complejo de péptido 16/lípido

a. Distribución del tamaño del complejo

[00271] La identidad del complejo de péptido 16/lípido preparado de acuerdo con el Ejemplo 12 se verificó y se determinó la distribución de tamaño de los complejos utilizando Cromatografía de Permeación en Gel (GPC). Se utilizó para la separación un Tosoh TSK-GEL G3000SW_{XL} (7,8 mm de diámetro interno, 30 cm de longitud). Las inyecciones se eluyeron usando un tampón de fosfato 6 mM que contenía NaCl 150 mM (pH 7,4) y una velocidad de flujo isocrático de 1 ml/min. Las muestras se prepararon por dilución 20x con fase móvil y se usó un volumen de inyección de 100 μl. El rendimiento de la columna se comprobó antes de cada proceso mediante la inyección de cuatro patrones de peso molecular. El complejo fue detectado mediante UV a una longitud de onda de 220 nm. La identidad del complejo se confirmó por comparación del tiempo de retención del complejo con respecto al patrón de referencia. La distribución de tamaño del complejo se describió como el porcentaje del área total del pico en el cromatograma. Un cromatograma GPC representativo para el complejo de péptido 16/lípido preparado según el Ejemplo 12 se muestra en la Figura 5.

b. Identidad, pureza, y contenido del péptido 16 del complejo

[00272] La identidad, la pureza y el contenido de Péptido 16 del complejo se determinó utilizando cromatografía líquida de ultrar resolución ("UPLC") con detección UV a una longitud de onda de 215 nm. Se utilizó una columna Acquity BEH C18 100 mm con diámetro interno de 2,1 mm y tamaño de partícula de 1,7 μm para esta separación. Las inyecciones se eluyeron usando una fase móvil de gradiente binario de TFA al 0,1% (v/v) en metanol/acetonitrilo/agua en una proporción 52,5/22,5/22 (v/v/v) y TFA al 0,1% (v/v) en metanol/acetonitrilo/agua en una proporción 56/24/20 (v/v/v). Las muestras se prepararon por dilución 20x y se inyectaron usando un volumen de inyección de 7,5 μl. La combinación de disolventes orgánicos de fase móvil disolvió los complejos y separó el Péptido 16 de los lípidos del complejo. La identidad del péptido 16 fue confirmada por comparación de su tiempo de retención con el patrón de referencia. La pureza del péptido 16 se describió como el porcentaje de área total del pico en el cromatograma. El contenido del péptido 16 se calculó utilizando una curva de calibración construida a partir de soluciones diluidas del patrón de referencia del Péptido 16.

c. Determinación del contenido de lípidos en el complejo

[00273] El contenido de lípidos del complejo de péptido 16/lípido preparado según el Ejemplo 12 se determinó usando un ensayo enzimático que utiliza el procedimiento de DAOS. El kit de ensayo fue fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd (kit de fosfolípidos C). Las muestras se diluyeron 75x usando tampón de fosfato. Las enzimas en el kit de ensayo hidrolizaron esfingomielina y DPPC para liberar colina, que a continuación se hizo reaccionar con varias otras enzimas para activar un pigmento azul. El pigmento azul se detectó espectrofotométricamente. Las muestras se cuantificaron a partir de una curva de calibración formada a partir de diluciones de colato sódico y el pigmento azul. La esfingomielina y la DPPC hidrolizadas contenían colina y por lo tanto se cuantificaron mediante este procedimiento.

Ejemplo 14: Cromatografía de filtración en gel Superose 6 de HDL humana

[**00274**] Se prepara HDL_2 humana de la siguiente manera: se descongelan 300 ml de plasma humano congelado (Mannheim Blutspendzentrale # 1185190), se ajusta hasta una densidad de 1,25 usando bromuro de potasio sólido, y se centrifuga durante 45 horas a 40.000 PRM usando un rotor Ti45 (Beckman) a 20ºC. La capa flotante resultante se recoge, se dializa frente a agua destilada, se ajusta hasta una densidad de 1,07 con bromuro de potasio sólido, y se centrifuga tal como se ha descrito anteriormente durante 70 horas. Se recoge la capa inferior (a un nivel de 1 cm por encima del fondo del tubo), se añade azida de sodio al 0,01%, y la capa se almacena a 4ºC durante 4 días. Se cargan 20 μl de HDL_2 en un sistema de cromatografía de filtración en gel FPLC Superose 6 Pharmacia utilizando NaCl al 0,9% como eluato de la columna. El caudal de la columna es 0,5 ml/min. El eluato de la columna se controla por la absorbancia o la dispersión de luz de longitud de onda de 254 nm. Se utilizan una serie de proteínas de peso molecular conocido y diámetro de Stokes como patrones para calibrar la columna para el cálculo de los diámetros de Stokes de las partículas (Pharmacia Gel Filtration Calibration Kit Instruction Manual, Pharmacia Laboratory Separation, Piscataway, NJ., revisado en abril 1985).

Ejemplo 15: Determinación del péptido 16 en plasma de ratas y monos usando precipitación de proteínas con cromatografía líquida y detección de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS)

[00275] Las concentraciones de péptido 16 se determinaron en plasma de ratas o mono sobre el intervalo de concentraciones de 1 a 500 μg/ml utilizando matriz en blanco. Se utilizó péptido 16 marcado isotópicamente como solución de patrón interno y se añadió a muestras de plasma descongeladas. Las muestras se sometieron entonces a la precipitación de proteínas usando agua:acetonitrilo:TFA (70:20:10 v/v/v), seguido de la mezcla y centrifugación. El sobrenadante se transfirió a una placa limpia de 96 pocillos y se añadió agua:acetonitrilo:TFA (70:30:0,1 v/v/v) a cada pocillo, seguido de la mezcla y centrifugación antes del análisis de LC-MS/MS. Las condiciones de LC fueron: Acquity UPLC y Turbo IonSpray (ion positivo) (MS/MS), usando una columna RP 18 BEH Shield con un gradiente de agua:acetonitrilo:TFA al 0,1%.

[00276] Las concentraciones de péptido 16 en patrones de calibración y las muestras de control de calidad se determinaron utilizando regresión lineal de mínimos cuadrados con el recíproco de la concentración (1/x) como ponderación.

Ejemplo 16: Medición de la farmacocinética de un complejo de péptido 16/lípido en ratas

[**00277**] Se evaluó la farmacocinética de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) en ratas Windstar.

[**00278**] Se incluyeron nueve animales de cada sexo por grupo para la evaluación de la farmacocinética. Los animales del grupo de control de vehículo recibieron cloruro de sodio 130 mM en tampón de fosfato 12 mM, pH 8,2, por vía intravenosa a 20 ml/kg. Los animales en los grupos de tratamiento con complejo de péptido 16/lípido recibieron 15, 30 ó 60 mg/kg administrados cada dos días por perfusión intravenosa. Se extrajeron aproximadamente 0,5 ml de sangre del seno retro-orbital bajo anestesia con isoflorano y se recogieron en tubos que

contenían Na_3EDTA como anticoagulante de cohortes de 3 animales por grupo en la línea base y 0,0833, 0,5, 1, 2, 6, 12, 24 y 48 horas después de la dosis en el día 0 y el día 26. Por lo tanto, a cada cohorte de animales se había extraído sangre en tres puntos de tiempo diferentes. El plasma se separó después de la centrifugación y se almacenó congelado a -20ºC hasta su análisis. Los niveles de péptidos se analizaron por LC-MS/MS tal como se describe en el Ejemplo 8. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron a partir de las concentraciones plasmáticas individuales mediante análisis no compartimental utilizando Kinetica 4.4.1. Los niveles plasmáticos de péptido 16 aumentaron rápidamente después de la dosis, a continuación eran cuantificables hasta 6 horas después de la finalización de la perfusión en animales que se les administró el complejo de péptido 16/lípido a dosis de 15 y 30 mg/kg. Se observaron niveles detectables de péptido 16 hasta 12 horas en animales tratados con 60 mg/kg en ambos sexos. Como era de esperar para un fármaco administrado por vía intravenosa, la T_{max} fue inmediatamente después de la dosis. La vida media estimada de los niveles circulantes de péptido 16 era entre 0,5 y 5 horas en ratas de ambos sexos, y pareció aumentar de una manera dependiente de la dosis. La depuración y el volumen de distribución disminuyeron al aumentar la dosis. Basado en el volumen de distribución se pudo inferir que el complejo de péptido 16/lípido se distribuía generalmente en el plasma.

Ejemplo 17: Medición de la farmacocinética de un complejo de péptido 16/lípido en monos

[**00279**] Se evaluó la farmacocinética de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) en monos Cygomolus.

[00280] Los animales del grupo de control del vehículo recibieron cloruro de sodio 130 mM en tampón de fosfato 12 mM, pH 8,2, por vía intravenosa a 10 ml/kg. Los animales en los grupos de tratamiento con complejo de péptido 16/lípido recibieron 15, 30 ó 60 mg/kg administrados cada dos días por perfusión intravenosa. Se recogió sangre en tubos que contenían Na_3EDTA como anticoagulante, en la línea base, al final de la perfusión, y a continuación a 1, 2, 6, 12, 24 y 48 horas después de la dosis. En cada punto se tiempo, se extrajo aproximadamente 1 ml del vaso femoral mientras el animal se mantenía sujetado sin anestesia. El plasma se separó después de la centrifugación y se almacenó congelado a -20ºC hasta su análisis. Los niveles de péptido 16 se analizaron por LC-MS/MS tal como se describe en el Ejemplo 8. Los parámetros farmacocinéticos se determinaron a partir de las concentraciones plasmáticas individuales mediante análisis no compartimental utilizando Kinetica 4.4.1. Se detectó el péptido 16 en plasma hasta 12 horas después del final de la perfusión en animales administrados con el complejo de péptido 16/lípido a 15 mg/kg en ambos sexos. Se observaron niveles detectables de péptido 16 hasta 24 horas en animales tratados con 30 60 mg/kg. Los niveles de fosfolípidos también se incrementaron después de la dosis, a continuación volvió a los niveles de la línea base en un periodo de tiempo similar al del péptido 16. Como era de esperar para un fármaco administrado por vía intravenosa, la T_{max} fue inmediatamente después de la dosis. La vida media estimada de los niveles circulantes de péptido 16 era entre 2 y 7 horas en monos de ambos sexos, y pareció aumentar de una manera dependiente de la dosis. La depuración y el volumen de distribución disminuyeron al aumentar la dosis. Basado en el volumen de distribución se pudo inferir que el complejo de péptido 16/lípido se distribuía principalmente en el compartimento del plasma.

Ejemplo 18: Movilización del colesterol en conejos

a. Preparación del complejo de péptido 16/lípido

[00281] El péptido 16 se sintetizó mediante síntesis F-moc de acuerdo con el Ejemplo 3 y se purificó mediante cromatografía de fase inversa de acuerdo con el Ejemplo 4.

[**00282**] El péptido 16 se complejó a continuación con una mezcla de esfingomielina, DPPG, y DPPC mediante coliofilización de soluciones de péptido 16, esfingomielina, DPPG, y DPPC en una mezcla de ácido acético glacial:agua. El polvo liofilizado resultante se reconstituyó con tampón (tampón de fosfato de sodio, 12 mM, pH 8,2) para formar una suspensión de complejo de péptido 16/lípido que tiene una relación en peso de péptido 16:esfingomielina:DPPC:DPPG de 1:1,35:1,35:0,30.

b. Administración del complejo de péptido 16/lípido a conejos

[**00283**] Se utilizaron conejos macho de Nueva Zelanda con un peso entre 3 a 4 kg para demostrar la movilización del colesterol por el complejo de péptido 16/lípido.

[**00284**] Las condiciones ambiente del animal fueron los siguientes: temperatura, 22 ± 2C; humedad relativa, 55 ± 15%; y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad.

[**00285**] Los animales se aclimataron durante al menos 7 días antes del comienzo del estudio. Los animales recibieron ad libitum una dieta controlada de pellets sobre una base diaria. El agua estaba disponible ad libitum durante todo el estudio.

[00286] Antes de la administración del complejo de péptido 16/lípido, los animales se mantuvieron en ayunas

durante la noche. Los animales se pesaron justo antes de la administración del complejo de péptido 16/lípido. El complejo de péptido 16/lípido se administró por vía intravenosa a una dosis de 20 mg/kg. El volumen administrado se basó en peso. La alimentación se reanudó aproximadamente 6 horas después de la administración del complejo de péptido 16/lípido.

c. Análisis de muestras de sangre

[00287] Antes de la recogida de muestras de sangre, los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche. Se recogió sangre al inicio del estudio (línea base), a continuación, 5 min, 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 30 horas y 34 horas después de iniciar la perfusión. Las muestras de sangre fueron extraídas de la vena yugular o de la vena marginal de la oreja. Se extrajo sangre de la vena yugular utilizando una jeringa montada con una aguja con EDTA (aproximadamente 1 ml de sangre por tiempo de muestreo). Inmediatamente después de la recogida, las muestras de sangre se mantuvieron a aproximadamente 4ºC para evitar la alteración de la muestra de sangre. Las muestras de sangre se centrifugaron (3500 g durante 10 minutos a aproximadamente 5ºC). Las muestras de plasma se separaron y se tomaron alícuotas (3 partes alícuotas de al menos 200 µl (partes alícuotas A, B, C)) y se almacenaron a aproximadamente -80ºC. El coágulo de sangre restante se desechó.

[00288] Se determinaron los fosfolípidos (fosfolípidos B, Kit # 990-54009, Wako Chemicals GmbH, Neuss, Alemania), triglicéridos (triglicéridos, Kit # 1488872, Boehringer Mannheim Corporation, Indianapolis, Ind.), colesterol total y el colesterol no esterificado utilizando kits disponibles en el mercado para un analizador automático Hitachi 912 (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Ind.).

[00289] Se analizaron los perfiles de lipoproteínas utilizando cromatografía de filtración en gel en una columna Superose 6HR 1x30 cm equipada con detección on-line para el colesterol total o libre según lo descrito por Kieft et al. (J Lipid Res 1991; 32: 859-866, 1991). Se integró el área bajo los picos correspondientes a las lipoproteínas con los tamaños de VLDL, LDL y HDL. La fracción del colesterol libre o total de cada pico se multiplicó por el colesterol plasmático total o colesterol libre determinado por un analizador automático para determinar colesterol libre y total VLDL, LDL y HDL. El colesterol esterificado en suero y en las fracciones de lipoproteínas VLDL, LDL y HDL se calculó restando el valor de colesterol libre de valores de colesterol total.

[00290] El aumento en la fracción de HDL del colesterol total después de la perfusión de complejos se representó en función del tiempo y se ilustra en la figura 6. El colesterol HDL total de los conejos se incrementó tras la administración del complejo de péptido 16/lípido, lo que indica la movilización de colesterol de tejidos y la transferencia a HDL.

Ejemplo 19: Movilización de colesterol en conejos

a. Preparación del complejo del péptido 16/lípido

[**00291**] El complejo de péptido 16/lípido se preparó de acuerdo con el Ejemplo 12. El complejo de péptido 16/lípido tenía una relación en peso de Péptido 16:esfingomielina:DPPC:DPPG de 1:1,2125:1,2125:0,075 y una relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5.

b. Administración del complejo de péptido 16/lípido a conejos

[**00292**] Se utilizaron conejos macho de Nueva Zelanda con un peso entre 3 a 4 kg para demostrar el incremento de los niveles de HDL en conejos por el complejo de péptido 16/lípido.

[**00293**] Las condiciones ambiente del animal fueron los siguientes: temperatura, 22 ± 2ºC; humedad relativa, 55 ± 15%; y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad.

[**00294**] Los animales se aclimataron durante al menos 7 días antes del comienzo del estudio. Los animales recibieron ad libitum una dieta controlada de pellets sobre una base diaria. El agua estaba disponible ad libitum durante todo el estudio.

[00295] Antes de la administración del complejo de péptido 16/lípido, los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche. Los animales se pesaron justo antes de la administración del complejo de péptido 16/lípido. Para investigar las dosis mínimas a las que se podría detectar la movilización del colesterol, los animales se dosificaron con 2,5, 5 y 10 mg/kg del complejo de péptido 16/lípido o un control de solución salina tamponada con fosfato. Se estudiaron cuatro animales por grupo de dosificación. La alimentación se reanudó aproximadamente 6 horas después de la administración del complejo de péptido 16/lípido o el control de solución salina tamponada con fosfato.

c. Análisis de las muestras de sangre

[**00296]** Antes de la recogida de muestras de sangre, los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche. Se

recogió sangre al inicio del estudio (línea base), a continuación, 5 min, 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 30 horas y 34 horas después de iniciar la perfusión. Las muestras de sangre fueron extraídas de la vena yugular o de la vena marginal de la oreja. Se extrajo sangre de la vena yugular utilizando una jeringa montada con una aguja con EDTA (aproximadamente 1 ml de sangre por tiempo de muestreo). Inmediatamente después de la recogida, las muestras de sangre se mantuvieron a aproximadamente 4ºC para evitar la alteración de la muestra de sangre. Las muestras de sangre se centrifugaron (3500 g durante 10 minutos a aproximadamente 5ºC). Las muestras de plasma se separaron y se tomaron alícuotas (3 partes alícuotas de al menos 200 µl (partes alícuotas A, B, C)) y se almacenaron a aproximadamente -80ºC. El coágulo de sangre restante se desechó.

[00297] Se determinaron los fosfolípidos (fosfolípidos B, Kit # 990-54009, Wako Chemicals GmbH, Neuss, Alemania), triglicéridos (triglicéridos, Kit # 1488872, Boehringer Mannheim Corporation, Indianapolis, Ind.), colesterol total y el colesterol no esterificado utilizando kits disponibles en el mercado para un analizador automático Hitachi 912 (Roche Diagnostics Corporation, Indianapolis, Ind.).

[**00298]** Se analizaron los perfiles de lipoproteínas utilizando cromatografía de filtración en gel en una columna Superose 6HR 1x30 cm equipada con detección on-line para el colesterol total o libre según lo descrito por Kieft et al. (J Lipid Res 1991; 32: 859-866, 1991). Se integró el área bajo los picos correspondientes a las lipoproteínas con los tamaños de VLDL, LDL y HDL. La fracción del colesterol libre o total de cada pico se multiplicó por el colesterol plasmático total o colesterol libre determinado por un analizador automático para determinar colesterol libre y total VLDL, LDL y HDL. El colesterol esterificado en suero y en las fracciones de lipoproteínas VLDL, LDL y HDL se calculó restando el valor de colesterol libre de valores de colesterol total.

[00299] El aumento en la fracción de HDL del colesterol libre después de la perfusión de complejos se representó en función del tiempo y se ilustra en la figura 7. Era evidente un claro aumento en el colesterol libre HDL sobre la línea base a una dosis de 2,5 mg/kg, lo que indica una potencia elevada del complejo de péptido 16/lípido. A los cinco y 20 minutos después de comenzar la perfusión, el colesterol se incrementó un 30% por encima de la línea de base. Estos incrementos fueron estadísticamente significativos ($p<0,05$ mediante un test t de Student de dos colas emparejado). En cambio, no hubo ningún cambio desde la línea base en el grupo de tratamiento con placebo.

[**00300]** El efecto farmacológico del complejo de péptido 16/lípido a una dosis 2,5 mg/kg fue más evidente mediante la comparación de los rastreos originales de las fracciones de lipoproteínas que se eluyen de la columna de HPLC de exclusión por tamaño que se ilustran en la Figura 8. Hay un claro aumento con respecto a la línea base en la fracción de colesterol libre HDL de los cromatogramas de HPLC después de la inyección.

Ejemplo 20: Respuesta a la dosis de un complejo de péptido de 16/lípido

[**00301**] Se evaluó la dosis de respuesta de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso del péptido:lípido de 1:2,5) en conejos blancos de Nueva Zelanda.

[00302] En un modelo de movilización de colesterol de conejos blancos de Nueva Zelanda en ayunas, se administraron el complejo de péptido 16/lípido a concentraciones de 5, 10, ó 15 mg/ml (en base a la concentración de péptido) o un vehículo de control de solución salina tamponada con fosfato por vía intravenosa, a una velocidad de 1 ml/min a animales en ayunas a un volumen de perfusión de 2 ml/kg. Hubo tres animales por grupo de dosis. Las dosis finales fueron 0, 10, 20 o 30 mg/kg. Se recogió sangre al inicio del estudio (línea base), a continuación 5 min, 15 min, 30 min, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 8 horas, 30 horas y 34 horas después de iniciar la perfusión. A continuación, se determinaron los niveles de lípidos y lipoproteínas en plasma. Los niveles de lipoproteínas se determinaron mediante fraccionamiento por HPLC de exclusión por tamaño con detección de colesterol ibre y totoal en línea de acuerdo con un procedimiento descrito por Usui, S., Hara, Y., Hosaki, S., y Okazaki, M., A new on-line dual enzymatic method for simultaneous quantification of colesterol and triglycerides in lipoproteins by HPLC, J. Lipid Res. 43, 805-814 (2002). Se integró el área bajo los picos principales correspondientes a las lipoproteínas con los tamaños de VLDL, LDL y HDL. La fracción del colesterol libre o total en cada pico se multiplicó por el colesterol plasmático total o colesterol libre para determinar el nivel de colesterol en cada fracción. Los niveles de ésteres de colesterol en cada fracción se determinaron restando el colesterol libre del colesterol total en cada fracción. En este modelo, los aumentos de los niveles plasmáticos o colesterol HDL son indicativos de la movilización del colesterol del tejido y la transferencia a HDL.

[**00303]** La figura 9 muestra el incremento dependiente de la dosis de fosfolípidos plasmáticos después de la perfusión del complejo de péptido 16/lípido en conejos. Este aumento refleja los niveles circulanes del complejo de péptido 16/lípido, ya que el fosfolípido es un componente del complejo de péptido 16/lípido. Los niveles de péptido 16 alcanzaron su punto máximo en los primeros 30 minutos y a continuación se redujeron a niveles basales. También se observó un aumento dependiente de la dosis en la movilización de colesterol. Esto fue evidente por el aumento tanto en el colesterol total en plasma (Figura 10A) como los niveles de colesterol total HDL (Figura 11A). La mayor parte del aumento del colesterol estaba en forma de colesterol libre (Figuras 10 y 11).

[00304] Se observó un aumento en el colesterol total y libre en la fracción LDL (Figuras 11C y 11D) en las dos dosis

más altas. El aumento en el colesterol libre era aproximadamente igual al del colesterol total, lo que indica poco aumento de éster de colesterol en esta fracción. Un aumento en el colesterol libre en la fracción LDL, en ausencia de un aumento de éster de colesterol, indica que este aumento no representa un aumento en el típico LDL rico en éster de colesterol. Los complejos que aparecen en esta fracción de lipoproteínas son probablemente un producto del complejo de péptido 16/lípido perfusionado que ha ganado colesterol a través del proceso de movilización del colesterol. Los aumentos observados en el colesterol VLDL se distribuyeron entre las fracciones de colesterol esterificado y no esterificado. Los niveles de triglicéridos aumentaron transitoriamente durante las primeras cuatro a seis horas en todas las dosis de complejo de péptido 16/lípido (figura 12). No hubo una relación evidente entre la dosis y el aumento de triglicéridos.

Ejemplo 21: Dosis mínima eficaz de un complejo de Péptido 16/lípido

[00305] Se evaluó la dosis mínima eficaz de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) en conejos blancos de Nueva Zelanda.

[00306] Se investigó la dosis mínima a la que la movilización de colesterol se podía detectar. Los animales fueron dosificados con 0, 2,5, 5 y 10 mg/kg del complejo de péptido 16/lípido. Se estudiaron cuatro animales por grupo de dosis. El efecto farmacológico fue más evidente por el aumento en el colesterol libre en la fracción de HDL en comparación con los niveles basales (Figura 13). Esto era de esperar porque la mayor parte del aumento de colesterol inicial después de la perfusión del complejo de péptido 16/lípido es colesterol libre en la fracción de HDL. Además, el colesterol libre representa aproximadamente un tercio del colesterol total HDL, haciendo que el aumento en esta fracción sea más fácil de detectar. Un claro aumento en el colesterol libre HDL sobre la línea de base fue evidente a una dosis de 2,5 mg/kg. A los cinco y 20 minutos después de comenzar la perfusión, el colesterol se incrementó un 30% por encima de la línea de base. Estos incrementos fueron estadísticamente significativos ($p<0,05$ mediante un test t de Student de dos colas emparejado). En cambio, no hubo ningún cambio desde la línea base en el grupo de control.

[**00307]** El efecto farmacológico del complejo de péptido 16/lípido a una dosis 2,5 mg/kg o 5 mg/kg fue más evidente mediante la comparación de los rastreos originales de las fracciones de lipoproteínas que se eluyen de la columna de HPLC de exclusión por tamaño. Tal como se puede observar en estos dos ejemplos, en la figura 14, hay un claro aumento en colesterol libre con respecto a la línea base en la fracción de HDL de los cromatogramas de HPLC. Esto se muestra por el aumento en el área bajo el pico de HDL para la muestra recogida a los 20 minutos después de iniciar la perfusión del complejo de péptido 16/lípido (línea clara en la Figura 14) en comparación con el área bajo el pico de HDL en la línea base (línea oscura en la Figura 14).

Ejemplo 22: Efecto de la velocidad de perfusión en la eficacia de un complejo de Péptido 16/lípido

[**00308**] Se evaluó el efecto de la velocidad de perfusión en la eficacia de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075 y siendo la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) en conejos blancos Nueva Zelanda.

[00309] Se investigó el efecto de la velocidad de perfusión del complejo de péptido 16/lípido en la movilización del colesterol. Se perfundió el complejo de péptido 16/lípido a una concentración de 10 mg/ml (en base a la concentración de péptido) o un control de vehículo de solución salina tamponada con fosfato en un volumen de dosis de 2 ml/kg a una velocidad de 1 ml/min o 0,2 ml/min. La dosis final del complejo de péptido 16/lípido fue de 20 mg/kg. Se estudiaron cuatro animales en los grupos de complejo de péptido 16/lípido y dos animales en los grupos de control de vehículo. Los conejos variaron en tamaño de 22-2,8 kg.

[00310] La velocidad de aumento de fosfolípidos en plasma resultante de la perfusión del complejo de péptido 16/lípido y la velocidad de aumento de colesterol en plasma resultante de la movilización de colesterol posterior fue más inferior en los animales en los que el complejo de Péptido 16/lípido se perfundió a una velocidad más lenta. Sin embargo, los niveles máximos de fosfolípido y movilización de colesterol fueron similares. La Figura 15 muestra que el aumento de colesterol libre HDL después de la perfusión del complejo de péptido 16/lípido a una velocidad de 1 ml/min o 0,2 ml/min fue similar. De este modo, en este modelo, la velocidad de perfusión del complejo de péptido 16/lípido, sobre las velocidades analizadas, tenía poco o ningún efecto sobre la movilización del colesterol.

Ejemplo 23: Estudios farmacocinéticos en un complejo de péptido 16/lípido en ratas y monos

[00311] Se evaluó la farmacocinética de un complejo de péptido 16/lípido (siendo los lípidos esfingomielina, DPPC, y DPPG en una relación en peso de 1:1,2125:1,2125:0,075, y la relación en peso de péptido:lípido de 1:2,5) en ratas y monos.

a. Metodología de ensayo

[00312] Se determinaron las concentraciones del complejo de péptido 16/lípido en plasma de ratas y monos

utilizando la técnica de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS). Se extrajo el péptido 16, un componente del complejo de péptido 16/lípido, de plasma que contenía EDTA después de la precipitación de la fracción de proteína mediante acetonitrilo. El procedimiento mide el Péptido 16 extraído y un patrón interno de un péptido 16 marcado isotópicamente. Los extractos se reconstituyeron y el péptido se analizó mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento combinada con espectrómetros de masas en tándem (MS/MS). El intervalo de calibración del procedimiento es de 1 - 500 μg/ml con un volumen de muestra de 25 μl. Los procedimientos de extracción de péptidos y LC-MS/MS fueron validados conforme a las recomendaciones generales para la validación de procedimientos bioanalíticos y en cumplimiento de GLP (Good Laboratory Practice). Los datos de validación mostraron que los procedimientos eran suficientemente sensibles, específicos, exactos y precisos para la determinación del complejo de péptido 16/lípido en plasma de ratas y monos.

b. Estudios farmacocinéticos en ratas

[**00313**] Se incluyeron 9 ratas por sexo por grupo para la evaluación de la toxicocinética del complejo de péptido 16/lípido después de la administración de la dosis en el día 0 (primera dosis) y el día 26. Los animales en el grupo de control de vehículo recibieron cloruro de sodio 130 mM en tampón fosfato 12 mM, pH 8,2, por vía intravenosa a 20 ml/kg. Los animales en los grupos de tratamiento con complejo de péptido 16/lípido recibieron 15, 30 ó 60 mg/kg administrados cada dos días por perfusión intravenosa. Se extrajeron aproximadamente 0,5 ml de sangre del seno retro-orbital bajo anestesia con isoflurano y se recogió en tubos que contenían Na_3EDTA como anticoagulante de cohortes de 3 animales por grupo al inicio del estudio y 0,0833, 0,5, 1, 2, 6, 12, 24 y 48 horas después de la dosis en el día 0 y el día 26. Por lo tanto, a cada cohorte de animales se había extraído sangre en tres puntos de tiempo diferentes. El plasma se separó después de la centrifugación y se almacenó congelado a -20ºC hasta que se analizó en Covance (Reino Unido). Los niveles de péptidos se analizaron por LC-MS/MS. Se determinaron los parámetros toxicocinéticos a partir de las concentraciones plasmáticas individuales mediante análisis no compartimental utilizando Kinetica 4.4.1.

[00314] Tal como se muestra en las figuras 16 y 17, los niveles plasmáticos de péptido 16 aumentaron rápidamente después de la dosis, a continuación eran cuantificables hasta 6 horas después del final de la perfusión en los animales que recibieron el complejo de péptido 16/lípidos a dosis de 15 y 30 mg/kg. Se observaron niveles detectables de péptido hasta 12 horas en animales tratados con 60 mg/kg en ambos sexos. Los niveles de fosfolípidos aumentaron después de la dosis, y a continuación regresaron a los niveles basales durante un período de tiempo similar al del péptido. El colesterol libre (no esterificado) aumentó después de la perfusión en una forma dependiente de la dosis indicativo de la movilización del colesterol. Esto fue seguido por una disminución del colesterol, lo que indica que las partículas del complejo de péptido 16/lípido eliminan eficazmente el colesterol de la circulación. Se observaron patrones similares en el día 0 y el día 26.

[**0315]** Los parámetros toxicocinéticos promedio para el complejo de péptido 16/lípido en el día 0 (primera dosis) y el día 26 (última dosis) se presentan en la tabla 11 siguiente:

Tabla 11: Parámetros toxicocinéticos del complejo de péptido 16/lípido en rata†

Día	Dosis (mg/kg)	Sexo	C_{max} (ug/ml)	T_{max} (h)	AUC_{0-12} (μg·h/ml)	$T_{1/2}$ (h)	CL (ml/kg/h)	Vd (ml/kg)
Día 0	15	Macho	341	0,0833	851	1,36	18,0	35,4
Día 0	30	Macho	663	0,0833	2291	1,28	13,1	24,1
Día 0	60	Macho	1390	0,0833	7497	2,16	7,90	24,7
Día 0	15	Hembra	287	0,0833	671	0,835	22,5	27,1
Día 0	30	Hembra	688	0,0833	2106	1,35	14,6	28,3
Día 0	60	Hembra	1427	0,0833	6689	1,72	8,93	22,1
Día 26	15	Macho	422	0,0833	1176	1,71	13,0	32,1
Día 26	30	Macho	858	0,0833	3188	1,62	9,37	21,9
Día 26	60	Macho	1870	1,00	9889	2,56	5,86	21,6
Día 26	15	Hembra	386	0,0833	841	1,01	18,1	26,3
Día 26	30	Hembra	815	0,0833	2490	1,41	12,3	25,1
Día 26	60	Hembra	1537	0,0833	7804	1,79	7,64	19,7

† Parámetros calculados a partir de los niveles del péptido 16 en plasma con el tiempo

[**00316**] La T_{max} fue inmediatamente después de la dosis. La vida media estimada de los niveles ciruclantes de péptido 16 fue entre 0,835 y 2,56 horas en ratas de ambos sexos, y pareció aumentar de una manera dependiente con la dosis. La depuración y el volumen de distribución disminuyeron al aumentar la dosis. En base al volumen de distribución se podía inferir que el complejo de péptido 16/lípido se distribuía generalmente en el compartimento de plasma (volumen de plasma de referencia en rata = 30 ml/Kg). Véase Davies, B y Morris, T. Physiological parameters in laboratory animals and human, Pharmaceutical Research, 10, 1093-1095, 1993.

[0317] El incremento en $AUC_{(0-12h)}$ y C_{max} con el incremento en la dosis (basado en la dosis de 15 mg/kg) se

presenta en la tabla 12. Los valores de C_{max} eran proporcionales a la dosis en ambos sexos, mientras que los valores de $AUC_{(0-12h)}$ aumentaron más que una dosis proporcionalmente, sugiriendo tiempos de residencia más largos del complejo de péptido 16/lípido en la circulación con dosis creciente.

Tabla 12: Incremento en AUC y C_{max} con aumento en la dosis del complejo de péptido 16/lípido

	Dosis					
	15 mg/kg		30 mg/kg		60 mg/kg	
	Machos	Hembras	Machos	Hembras	Machos	Hembras
Día 0						
Incremento de la dosis	1	1	2	2	4	4
Incremento en $AUC_{(0-12h)}$	-	-	2,69	3,14	8,81	9,96
Incremento en C_{max}	-	-	1,94	2,4	4,07	4,98
Día 26						
Incremento de la dosis	1	1	2	2	4	4
Incremento en $AUC_{(0-12h)}$	-	-	2,71	2,96	8,4	9,28
Incremento en C_{max}	-	-	2,03	2,11	4,43	3,98

[00318] No hubo grandes diferencias relacionadas con el sexo en los perfiles farmacocinéticos, AUC o valores de C_{max} después de la administración de dosis única y dosis múltiples. En base a la C_{max} y la AUC no se observó acumulación de péptido 16 o complejo de péptido 16/lípido durante el periodo de administración de 4 semanas.

c. Estudios farmacocinéticos en monos

[**00319**] Se evaluó la toxicocinética del complejo de péptido 16/lípido después de la administración de la dosis en monos en el día 0 (primera dosis) y el día 26. Los animales en el grupo de control de vehículo recibieron cloruro de sodio 130 mM en tampón fosfato 12 mM, pH 8,2, por vía intravenosa a 10 ml/kg. Los animales en los grupos de tratamiento con complejo de péptido 16/lípido recibieron 15, 30 ó 60 mg/kg administrados cada dos días por perfusión intravenosa. Se recogió sangre en tubos que contenían Na_3EDTA como anticoagulante, en la línea base, al final de perfusión y 1, 2, 6, 12, 24 y 48 horas después de la dosis en el día 0 y el día 26. En cada punto de tiempo, se extrajo aproximadamente 1 ml de sangre del vaso femoral, mientras el animal se mantenía sujetado sin anestesia. El plasma se separó después de la centrifugación y se almacenó congelado a -20ºC hasta que se analizó en Covance (Reino Unido). Los niveles de péptidos se analizaron por LC-MS/MS. Se determinaron los parámetros toxicocinéticos a partir de las concentraciones plasmáticas individuales mediante análisis no compartimental utilizando Kinetica 4.4.1.

[00320] Tal como se muestra en las figuras 18 y 19, el péptido 16 podía detectarse en plasma hasta 12 horas después del final de la perfusión en los animales que recibieron el complejo de péptido 16/lípido a dosis de 15 y 30 mg/kg. Se observaron niveles detectables de péptido hasta 24 horas en animales tratados con 60 mg/kg. Los niveles de fosfolípidos también aumentaron después de la dosis, a continuación regresaron a los niveles basales durante un período de tiempo similar al del péptido. El colesterol libre (no esterificado) aumentó después de la perfusión en una forma dependiente de la dosis indicativo de la movilización del colesterol. Esto fue seguido por una disminución del colesterol, lo que indica que las partículas del complejo de péptido 16/lípido eliminan eficazmente el colesterol de la circulación. Se observaron patrones similares en el día 0 y el día 26.

[0321] Los parámetros toxicocinéticos promedio para el complejo de péptido 16/lípido en el día 0 (primera dosis) y el día 26 (última dosis) se presentan en la tabla 13 siguiente:

Tabla 13: Parámetros toxicocinéticos del complejo de péptido 16/lípido en monos

Día	Dosis (mg/kg)	Sexo	C_{max} (ug/ml)	T_{max} (h)	AUC_{0-12} (µg·h/ml)	$T_{1/2}$ (h)	CL (ml/kg/h)	Vd (ml/kg)
Día 0	15	Macho	341	0,0167	1346	2,42	11,50	39,6
Día 0	30	Macho	735	0	4337	2,96	6,90	29,3
Día 0	60	Macho	1540	0	13787	4,58	4,27	28,1
Día 0	15	Hembra	365	0	1383	2,37	11,4	38,3
Día 0	30	Hembra	736	0	4337	3,04	6,81	29,4
Día 0	60	Hembra	1508	0	13168	3,24	4,54	21,1
Día 26	15	Macho	443	0	1539	2,66	10,00	38,8

Día 26	30	Macho	824	0	3890	2,19	8,58	26,3
Día 26	60	Macho	1674	0	12182	2,82	5,07	20,8
Día 26	15	Hembra	408	0	1437	2,11	10,90	32,8
Día 26	30	Hembra	690	0	3416	2,50	8,85	32,0
Día 26	60	Hembra	1608	0	13596	3,63	4,51	22,9

† Parámetros calculados a partir de los niveles del péptido 16 en plasma con el tiempo
T = 0 es al final de la fusión

[00322] La T_{max} fue inmediatamente después de la dosis. La vida media estimada de los niveles ciruclantes de péptido 16 fue entre 2,11 y 4,58 horas en monos de ambos sexos, y pareció aumentar de una manera dependiente con la dosis. La depuración y el volumen de distribución disminuyeron al aumentar la dosis. En base al volumen de distribución se podía inferir que el complejo de péptido 16/lípido se distribuía principalmente en el compartimento de plasma (volumen de plasma en primates = 45 ml/kg). Véase Davies, B y Morris, T. Physiological parameters in laboratory animals and human, Pharmaceutical Research, 10, 1093-1095, 1993.

[0323] El incremento en $AUC_{(0\text{-}24h)}$ y C_{max} con el incremento en la dosis (basado en la dosis de 15 mg/kg dosis) se presenta en la tabla 14. Los valores de C_{max} eran proporcionales a la dosis en ambos sexos, mientras que los valores de $AUC_{(0\text{-}24h)}$ aumentaron más que una dosis de manera proporcional, sugiriendo tiempos de residencia más largos del complejo de péptido 16/lípido en la circulación con dosis creciente.

Tabla 14: Incremento en AUC y C_{max} con aumento en la dosis del complejo de péptido 16/lípido

	Dosis					
	15 mg/kg		**30 mg/kg**		**60 mg/kg**	
	Machos	**Hembras**	**Machos**	**Hembras**	**Machos**	**Hembras**
Día 0						
Incremento de la dosis	1	1	2	2	4	4
Incremento en $AUC_{(0\text{-}24h)}$	-	-	3,22	3,31	10,2	9,52
Incremento en C_{max}	-	-	2,15	2,01	4,51	4,13
Día 26						
Incremento de la dosis	1	1	2	2	4	4
Incremento en $AUC_{(0\text{-}24h)}$	-	-	2,53	2,38	7,91	9,46
Incremento en C_{max}	-	-	1,86	1,68	3,78	3,94

[00324] No hubo grandes diferencias relacionadas con el sexo en los perfiles farmacocinéticos, AUC o valores de C_{max} después de la administración de la dosis única y dosis múltiples.

[**00325**] En base a la C_{max} y la AUC no se observó una acumulación del complejo de péptido 16/lípido o péptido 16 durante el periodo de administración de 4 semanas.

Ejemplo 24: Estudios farmacocinéticos en péptido 16 y complejos de péptido 16/lípido en ratones

[**00326**] Se midieron el colesterol total, el colesterol no esterificado y el éster de colesterol (como la diferencia entre los valores totales de colesterol y no esterificado) en el plasma después de la inyección de una de las tres formulaciones de péptidos.

[**00327**] Formulaciones peptídicas: (A) Péptido 16; (B) Complejo de Péptido 16/DPPC (relación en peso 1:2); (C) Complejo de péptido 16/DPPC (relación en peso 1:2,5). Las formulaciones A, B, y C se proporcionaron cada una en forma de soluciones a una concentración de 15 mg/ml.

[00328] Se mantuvieron en ayunas 20 ratones C57B1/6J durante al menos dos semanas con una dieta para roedor con un % en grasa de 60 kcal (dietas Reseach - D12492). El agua potable se complementó con glucosa al 5%. Después de 3 h de ayuno, se dosificaron las formulaciones de péptidos a 30 mg/kg (inyección IV - 50 µl) y se tomaron muestras de sangre a 15, 30, 60, 120 y 240 minutos. Se realizó una muestra de dosis previa antes de la inyección.

[00329] Se analizaron las muestras de plasma para el colesterol total y el colesterol no esterificado (kits de Biolabo – CER00X- SOP002, CER00X-SOP003). El éster de colesterol se calculó como la diferencia entre el colesterol total y el colesterol no esterificado.

[**00330**] Los resultados se muestran en las Figuras 21 y 22.

[00331] En el presente documento se describen un conjunto de referencias, cada una de las cuales se incorpora por referencia en el presente documento en su totalidad.

[**00332**] Las siguientes son algunas realizaciones ilustrativas de la invención:

1. Un péptido de 22 a 29 residuos que tiene la siguiente Fórmula I

R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, un residuo de D-aminoácido básico, o un residuo de L-aminoácido básico;

X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, un residuo de D-aminoácido básico, o un residuo de L-aminoácido básico;

X^3 es un residuo de aminoácido alifático aquiral, un residuo de D-aminoácido alifático, o un residuo de L-aminoácido alifático;

X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, un residuo de D-aminoácido básico, o un residuo de L-aminoácido básico;

X^5 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn, o un residuo de aminoácido básico aquiral, un residuo de D-aminoácido básico, o un residuo de L-aminoácido básico;

X^6 es un residuo de aminoácido básico aquiral, un residuo de D-aminoácido básico, o un residuo de L-aminoácido básico;

X^7 es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, un residuo de D-aminoácido hidrófobo, o un residuo de L-aminoácido hidrófobo;

X es un residuo de aminoácido hidrófobo aquiral, un residuo de D-aminoácido hidrófobo, o un residuo de L-aminoácido hidrófobo;

X^9 es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, un residuo de D-aminoácido hidrófilo, o un residuo de L-aminoácido hidrófilo;

X^{10} es Leu, Trp, Gly, Nal, D-Leu, D-Trp, o D-Nal;

X^{11} es Gly o un residuo de aminoácido aquiral alifático, un residuo de D-aminoácido alifático, o un residuo de L-aminoácido alifático;

X^{12} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, un residuo de D-aminoácido hidrófilo, o un residuo de L-aminoácido hidrófilo;

X^{13} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, un residuo de D-aminoácido hidrófilo, o un residuo de L-aminoácido hidrófilo;

X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;

X^{15} es Leu, Gly, o D-Leu;

X^{16} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, un residuo de D-aminoácido ácido, o un residuo de L-aminoácido ácido;

X^{17} es un residuo de aminoácido hidrófilo aquiral, un residuo de D-aminoácido hidrófilo, o un residuo de L-aminoácido hidrófilo;

X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;

X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;

X^{20} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, un residuo de D-aminoácido ácido, o un residuo de L-aminoácido ácido;

X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;

X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, un residuo de D-aminoácido alifático, o un residuo de L-aminoácido alifático; y

X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;

Y^1 está ausente o es una secuencia de 1 a 7 residuos de aminoácido, en el que cada residuo de la secuencia es independientemente un residuo de D-aminoácido o L-aminoácido aquiral;

Y^2 está ausente o es una secuencia de 1 a 7 residuos de aminoácido, en el que cada residuo de la secuencia es independientemente un residuo de D-aminoácido o L-aminoácido aquiral;

R^1 es H o un grupo protector de amino; y

R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo; y

en el que: (a) todos los residuos de aminoácido, distintos de los residuos de aminoácido terminales y los residuos inmediatamente adyacentes a los residuos de aminoácido terminales, son residuos aquirales o de o L-aminoácido; o (b) todos los residuos de aminoácido, distintos de los residuos de aminoácido terminales y los residuos inmediatamente adyacentes a los residuos de aminoácido terminales, son residuos aquirales o de D-aminoácido.

2. El péptido o la sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 1, en el que:

X^3 es Leu o D-Leu;

X^7 es Leu, Gly, Nal, D-Leu, o D-Nal;

X^8 es Ala, Nal, Trp, Gly, Leu, Phe, D-Ala, D-Nal, D-Trp, D-Leu, o D-Phe;

X^{11} es Leu, Gly, Aib, o D-Leu; y

X^{22} es Ala, Leu, Val, D-Ala, D-Leu, o D-Val.

3. El péptido o la sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 1, en el que:
X^1 está ausente, Lys, o D-Lys;
X^2 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^4 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^5 es Gln, Asn, Lys, Orn, D-Gln, D-Asn, D-Lys, o D-Orn;
X^6 es Gln, Asn, Lys, Orn, D-Gln, D-Asn, D-Lys, o D-Orn;
X^9 es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu;
X^{12} es Glu, Asp, D-Asp, o D-Glu;
X^{13} es Asn, Gln, D-Asn o D-Gln;
X^{16} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu;
X^{17} es Lys, Arg, Orn, D-Lys, D-Arg, o D-Orn; y
X^{20} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu.

4. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 3, en el que X^{18} es Phe o D-Phe.

5. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 1, en el que el péptido es un péptido de 22 ó 23 residuos.

6. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 5, en el que R^1 es H y R^2 es OH.

7. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 5, en el que:
X^1 está ausente, Lys o D-Lys;
X^2 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^3 es Leu o D-Leu;
X^4 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^5 es Gln, Asn, Lys, Orn, D-Gln, D-Asn, D-Lys, o D-Orn;
X^6 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^7 es Gly, Leu, Nal, D-Leu, o D-Nal;
X^8 es Ala, Nal, Trp, Leu, Phe, Gly, D-Ala, D-Nal, D-Trp, D-Leu, o D-Phe;
X^9 es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu;
X^{11} es Gly, Leu, Aib, o D-Leu;
X^{12} es Glu, Asp, D-Glu, o D-Asp;
X^{13} es Asn, Gln, D-Asn, o D-Gln;
X^{16} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu;
X^{17} es Lys, Arg, Orn, D-Lys, D-Arg, o D-Orn;
X^{20} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu; y
X^{22} es Ala, Val, Leu, D-Ala, D-Val, o D-Leu.

8. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 7, en el que: X^5 es Gln, Asn, D-Gln, o D-Asn y X^6 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn; o X^5 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn y X^6 es Gln, Asn, D-Gln, o D-Asn.

9. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 7, en el que X^1 está ausente y el péptido es un péptido de 22 residuos.

10. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 9, en el que cada uno de X^7, X^8, X^{10}, X^{11}, X^{14}, y X^{15} es distinto de Gly.

11. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 9, en el que solamente uno de X^7, X^8, X^{10}, X^{11}, X^{14}, y X^{15} es Gly.

12. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 9, en el que:
X^2 y X^4 son ambos Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^5 es Gln, Lys, D-Gln, o D-Lys;
X^9 es un residuo de aminoácido ácido aquiral, un residuo de D-aminoácido ácido, o un residuo de L-aminoácido ácido;
X^{12} es Glu, Asn, Gln, Arg, D-Glu, D-Asn, D-Gln, o D-Arg;
X^{13} es Glu, Asn, Gln, Arg, D-Glu, D-Asn, D-Gln, o D-Arg;
X^{16} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, un residuo de D-aminoácido ácido, o un residuo de L-aminoácido ácido;
X^{17} es Arg, Lys, Orn, D-Arg, D-Lys, o D-Orn;
X^{21} es Leu o D-Leu; y
X^{22} es Ala, Val, Leu, D-Ala, D-Val, o D-Leu.

13. El péptido o sal aceptable farmacéuticamente péptido de la realización 1, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 2);

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 3);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 4);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 5);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 6);
Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 7);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 8);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 9);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 10);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 11);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 12);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 13);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 14);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 15);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 16);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ ID . NO 18);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 19);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 20);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 21);
Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 22);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 23);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 24);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 25);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp (SEQ. ID. NO. 26);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 28);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 29);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 30);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 31);
Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Phe-Leu Orn- Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 32);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 33);
Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 36);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp (SEQ. ID. NO. 40);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ ID . NO 94);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 95);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 96);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 97);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 98);
Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 99);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 100);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 101);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 102);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 103);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 104);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 105);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 106);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Nal-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 107);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 108);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 110);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 111);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID Nº 112);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 113);
Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 114);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 115);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 116);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 117);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip (SEQ. ID. NO. 118);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Aib-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 120);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 121);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Nal-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 122);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Trp-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 123);
Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Orn-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 124);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Phe-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 125);
Lys-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 128);
o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip (SEQ. ID. NO. 132),
o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

14. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 5, en el que el péptido es un péptido de 23 residuos.

15. El péptido o sal aceptable farmacéuticamente del péptido de la realización 14, en el que el péptido es:
Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO 17); o
Lys-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 109), o
una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

16. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 5, en el que X^1 está ausente y el péptido es un péptido de 22 residuos.

17. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 34);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 35);
Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 126); o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Asn-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 127), o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

18. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que:
X^9 es Gln, Lys, D-Gln, D-Lys, un residuo de aminoácido ácido aquiral, un residuo de D-aminoácido ácido, o un residuo de L-aminoácido ácido;
X^{12} es Asn, D-Asn, un residuo de aminoácido ácido aquiral, un residuo de D-aminoácido ácido, o un residuo de L-aminoácido ácido; y
X^{17} es Asn, Glu, D-Asn, D-Glu, un residuo de aminoácido básico aquiral, un residuo de D-aminoácido básico, o un residuo de L-aminoácido básico.

19. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que:
X^9 es Gln, Lys, D-Gln, D-Lys, un residuo de aminoácido ácido aquiral, un residuo de D-aminoácido ácido, o un residuo de L-amino ácido ácido;
X^{12} es Asn, D-Asn, un residuo de aminoácido ácido aquiral, un residuo de D-aminoácido ácido, o un residuo de L-aminoácido ácido; y
X^{17} es Asn, Glu, D-Asn, D-Glu, un residuo de aminoácido básico aquiral, un residuo de D-aminoácido básico, o un residuo de L-aminoácido básico.

20. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que:
X^2 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^3 es Leu o D-Leu;
X^4 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^5 es Lys, Orn, Gln, Asn, D-Lys, D-Orn, D-Gln, o D-Asn;
X es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^7 es Leu, Gly, Nal, D-Leu, o D-Nal;
X^8 es Ala, Trp, Gly, Leu, Phe, Nal, D-Ala, D-Trp, D-Leu, D-Phe, o D-Nal;
X^9 es Asp, Glu, Gln, Lys, D-Asp, D-Glu, D-Gln, o D-Lys;
X^{11} es Leu, Gly, Aib, o D-Leu;
X^{12} es Asp, Glu, Asn, D-Asp, D-Glu, o D-Asn;
X^{13} es Asn, Gln, Glu, Arg, D-Asn, D-Gln, D-Glu, o D-Arg;
X^{16} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu;
X^{17} es Lys, Arg, Orn, Asn, Glu, D-Lys, D-Arg, D-Orn, D-Asn, o D-Glu;
X^{20} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu; y
X^{22} es Ala, Val, Leu, D-Ala, D-Val, o D-Leu.

21. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que:
X^9 es Glu o D-Glu;
X^{12} es Glu o D-Glu;
X^{13} es Asn, Glu, D-Asn, o D-Glu;
X^{14} es Leu o D-Leu;
X^{15} es Leu o D-Leu;
X^{16} es Glu o D-Glu;
X^{17} es Arg, Lys, D-Arg, o D-Lys;
X^{18} es Phe o D-Phe;
X^{19} es Leu o D-Leu;
X^{21} es Leu o D-Leu; y

X^{22} es Val o D-Val.

22. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que X^{11} es Gly y cada uno de X^7, X^8, X^{10}, X^{14}, y X^{15} es distinto de Gly.

23. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que:
X es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^3 es Leu o D-Leu;
X^4 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^5 es Gln o D-Gln;
X^6 es Lys, Orn, D-Lys, o D-Orn;
X^7 es Leu, Nal, D-Leu, o D-Nal;
X^8 es Ala, Trp, D-Ala, o D-Trp;
X^9 es Glu o D-Glu;
X^{10} es Leu o D-Leu;
X^{11} es Gly;
X^{12} es Glu o D-Glu;
X^{13} es Asn o D-Asn;
X^{14} es Leu, Trp, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu o D-Leu;
X^{16} es Glu o D-Glu;
X^{17} es Arg o D-Arg;
X^{18} es Phe o D-Phe;
X^{19} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{20} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu;
X^{21} es Leu o D-Leu; y
X^{22} es Val o D-Val.

24. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 20, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 2);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 3);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 4);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 5);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 6);
Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 7);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 8);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 9);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 94);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 95);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Nal-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 96);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Trp-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 97);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 98);
Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 99);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 100);
o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Gly-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 101),
o
una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

25. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que X^{15} es Gly y cada uno de X^7, X^8, X^{10}, X^{11}, y X^{14} es distinto de Gly.

26. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 25, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 10); o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Gly-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 102),
o
una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

27. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que X^{14} es Gly y cada uno de X^7, X^8, X^{10}, X^{11}, y X^{15} es distinto de Gly.

28. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 27, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 11); o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 103),
o
una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

29. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que X^{10} es Gly y cada uno de X^7, X^8, X^{11}, X^{14}, y X^{15} es distinto de Gly.

30. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 29, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 12); o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Gly-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 104), o
una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

31.El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que X^8 es Gly y cada uno de X^7, X^{10}, X^{11}, X^{14}, y X^{15} es distinto de Gly.

32. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 31, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 13); o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Gly-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 105), o
una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

33. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 16, en el que X^7 es Gly y cada uno de X^8, X^{10}, X^{11}, X^{14}, y X^{15} es distinto de Gly.

34. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 33, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 14); o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Gly-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 106), o
una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

35. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 1, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 16); o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 108), o
una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

36. Un péptido de 15 a 22 residuos que tiene la siguiente Fórmula II
R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-Y^2-R^2 Fórmula II
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
X^1 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es Leu o D-Leu;
X^3 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^4 es Gln, Asn, D-Gln, D-Asn;
X^5 es Leu, D-Leu, o un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es Leu, Trp, Phe, D-Leu, D-Trp o D-Phe;
X^7 es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^8 es Asn, D-Asn, o un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^9 es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{10} es Leu, Trp, D-Leu o D-Trp;
X^{11} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{12} es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^{13} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{14} es Leu, Phe, D-Leu o D-Phe;
X^{15} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{16} es Leu o D-Leu;
X^{17} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{18} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 4 residuos;
Y^2 está ausente;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en el que de cero a tres de los residuos de X^1 a X^{17} están ausentes; y
en el que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o

d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

37. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 36, en el que X^{17} es Ala, Leu, Val, D-Ala, D-Leu, o D-Val.

38. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 36, en el que:
X^1 es His, Lys, Arg, D-His, D-Lys, o D-Arg;
X^3 es Lys, Arg, Orn, D-Lys, D-Arg, o D-Orn;
X^5 es Lys, Arg, Orn, D-Lys, D-Arg, o D-Orn;
X^7 es Glu o D-Glu;
X^8 es Asn, Glu, D-Asn, o D-Glu;
X^{11} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu;
X^{12} es Arg, Lys, Orn, D-Arg, D-Lys, o D-Orn; y
X^{15} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu.

39. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 38, en el que X^{13} es Phe o D-Phe.

40. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 36, en el que el péptido es un péptido de 18 residuos.

41. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 40, en el que R^1 es H y R^2 es OH.

42. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 41, en el que:
X^1 es Arg, Lys, Orn, D-Arg, D-Lys, o D-Orn;
X^3 es Arg, Lys, Orn, D-Arg, D-Lys, o D-Orn;
X^5 es Arg, Lys, Orn, D-Arg, D-Lys, o D-Orn;
X^7 es Glu o D-Glu;
X^8 es Glu, Asn, D-Glu, o D-Asn;
X^{11} es Glu, Asp, D-Glu, o D-Asp;
X^{12} es Arg, Lys, Orn, D-Arg, D-Lys, o D-Orn;
X^{15} es Asp, Glu, D-Asp, o D-Glu; y
X^{17} es Ala, Val, Leu, D-Ala, D-Val, o D-Leu.

43. El péptido o sal aceptable farmacéuticamente del péptido de la realización 36, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 53);
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu Val-Inp (SEQ. ID. NO. 54);
Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 145); o
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 146),
o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

44. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 36, en el que el péptido es:
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 65);
$H_3C(O)C$ -Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 66);
$H_3C(O)C$ -Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEC ID Nº 67);
$H_3C(O)C$ -Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 68);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Leu-Glu- Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 69);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 70);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 71);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 72);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Leu-Glu- Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 73);
$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu Leu-Ala-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 74);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 75);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Trp-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 76);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 77);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 78);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 79);
$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 80);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Gln-Orn-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Phe-Orn-Asp-Leu-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 81);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 82);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 83);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 84);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Leu-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 87);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 88);
$H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp-NH_2 (SEQ. ID. NO. 89);

$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-AIG-Leu-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 157);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 158);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 159);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Glu Leu Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 160);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Val Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 161);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Asn-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 162);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 163);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Trp-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 164);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Asp-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 165);
$H_3C(O)C$-Arg-Leu-Lys-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 166);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Phe-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 167);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 168);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Leu-Leu-Glu-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 169);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 170);
$H_3C(O)C$-Orn-Leu-Orn-Gln-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 171);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Gln-Orn-Orn-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Phe-Orn-Asp-Leu-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 172);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Arg-Gln-Arg-Phe-Glu-Glu-Leu-Leu-Asp-Lys-Phe-Leu-Glu-Leu-Ala-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 173);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Trp-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 174);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 175);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Gly-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 176);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Lys-Phe-Leu-Glu Leu-Leu-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 179);
$H_3C(O)C$-Lys-Leu-Lys-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 180); o
$H_3C(O)H_3C(O)H_3C(O)H_3C(O)C$-Lys-Gln-Lys-Leu-Glu-Glu-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip-NH_2 (SEQ. ID. NO. 181),
o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

45. Un péptido de 22 a 29 residuos que tiene la siguiente Fórmula III
R^1-Y^1-X^1-X^2-X^3-X^4-X^5-X^6-X^7-X^8-X^9-X^{10}-X^{11}-X^{12}-X^{13}-X^{14}-X^{15}-X^{16}-X^{17}-X^{18}-X^{19}-X^{20}-X^{21}-X^{22}-X^{23}-Y^2-R^2 Fórmula III
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
X^1 está ausente o es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^2 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^3 es Leu o D-Leu;
X^4 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^5 es un residuo de aminoácido básico aquiral, D o L;
X^6 es Gln, Asn, D-Gln o D-Asn;
X^7 es Leu o D-Leu;
X^8 es Ala o D-Ala;
X^9 es Asp o D-Asp;
X^{10} es Leu, Phe, Gly, D-Leu, o D-Phe;
X^{11} es Gly, Leu o D-Leu;
X^{12} es Arg o D-Arg;
X^{13} es un residuo de aminoácido ácido aquiral, D o L;
X^{14} es Leu, Trp, Gly, D-Leu, o D-Trp;
X^{15} es Leu, o D-Leu;
X^{16} es Gln o D-Gln;
X^{17} es Glu, Leu, D-Glu o D-Leu;
X^{18} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{19} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{20} es Glu o D-Glu;
X^{21} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe;
X^{22} es un residuo de aminoácido alifático aquiral, D o L;
X^{23} es Inp, Nip, azPro, Pip, azPip, D-Nip, o D-Pip;
Y^1 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
Y^2 está ausente o es una secuencia de aminoácidos que tiene de 1 a 7 residuos;
R^1 es H o un grupo protector de amino;
R^2 es OH o un grupo protector de carboxilo;
en el que:
a) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido;
b) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido;
c) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de L-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de D-aminoácido; o
d) cada residuo de aminoácido quiral es un residuo de D-aminoácido, a excepción de que uno o más de cada residuo de aminoácido terminal quiral y cada residuo de aminoácido quiral inmediatamente adyacente al mismo es un residuo de L-aminoácido.

46. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 45, en el que el péptido es un péptido de 22 ó 23 residuos.

47. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 46, en el que el péptido es un péptido de 22 residuos.

48. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que X^{22} es Val, Leu, D-Val, o D-Leu.

49. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que:
X^2 es Lys o D-Lys;
X^4 es Lys o D-Lys;
X^5 es Lys o D-Lys;
X^{13} es Glu o D-Glu;
X^{18} es Phe o D-Phe;
X^{19} es Leu o D-Leu; y
X^{22} es Ala, Leu, Val, D-Ala, D-Leu, o D-Val.

50. El péptido o sal aceptable farmacéuticamente del péptido de la realización 47, en el que:
X^2 es Lys o D-Lys;
X^4 es Lys o D-Lys;
X^5 es Lys o D-Lys;
X^{13} es Glu o D-Glu;
X^{18} es Phe o D-Phe;
X^{19} es Leu o D-Leu; y
X^{22} es Ala, Leu, Val, D-Ala, D-Leu, o D-Val.

51. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que X^{13} y X^{17} son Glu o D-Glu.

52. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 46, en el que:
X^1 está ausente;
X^2 es Lys o D-Lys;
X^4 es Lys o D-Lys;
X^5 es Lys o D-Lys;
X^{18} es Phe o D-Phe;
X^{19} es Leu o D-Leu; y
X^{22} es Val o D-Val.

53. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que X^{13} o X^{17} es Glu o D-Glu.

54. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que X^{22} es Val o D-Val y X^6 es Gln o D-Gln.

55. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que X^{22} es Val o D-Val o X^6 es Gln o D-Gln.

56. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que solamente uno de X^{10}, X^{11} y X^{14} es Gly.

57. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 45, en el que el péptido es:
Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Ala-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Inp (SEQ. ID. NO. 197); o
Lys-Leu-Lys-Lys-Gln-Leu-Asp-Ala-Leu-Leu-Arg-Glu-Leu-Leu-Gln-Glu-Phe-Leu-Glu-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 211), o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

58. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que X^{10} es Gly y X^{17} es Glu o D-Glu.

59. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que cada uno de X^{10}, X^{11} y X^{14} es distinto de Gly.

60. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 47, en el que X^{17} es Leu o D-Leu.

61. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 60, en el que X^{14} es Trp o D-Trp y X^{10}

es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe.

62. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 60, en el que X^{14} es Trp o D-Trp o X^{10} es Leu, Phe, D-Leu, o D-Phe.

63. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la realización 45, en el que R^1 es H y R^2 es OH.

64. El péptido de cualquiera de las realizaciones 1 a 63, en el que el péptido está en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

65. El péptido de la realización 64, en el que la sal es una sal de metal o sal de amina orgánica.

66. El péptido de la realización 65, en el que el metal es un metal alcalino o metal alcalinotérreo.

67. El péptido de la realización 65, en el que el metal es litio, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio o zinc.

68. El péptido de la realización 65, en el que la amina orgánica es trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, morfolina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, o dibencilamina.

69. El péptido de la realización 64, en el que la sal es una sal de adición de ácido.

70. El péptido de la realización 69, en el que la sal de adición de ácido es un sal de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, sulfito, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, tartrato, bitartrato, ascorbato, gentisinato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, pantotenato, acetato, fumarato, succinato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluilsulfonato, citrato, o maleato.

71. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de cualquiera de las realizaciones 1 a 63, en el que R^1 es un grupo protector de amino.

72. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la reivindicación 71, en el que el grupo protector de amino es dansilo; metoxicarbonilo; etoxicarbonilo; 9-fluorenilmetoxicarbonilo; 2-cloroetoxicarbonilo; 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; 2-feniletoxicarbonilo; t-butoxicarbonilo; benciloxicarbonilo; p-metoxibenciloxicarbonilo; p-nitrobenciloxicarbonilo; o-nitrobenciloxicarbonilo; p-bromobenciloxicarbonilo, p-clorobenciloxicarbonilo, p-yodobenciloxicarbonyl; 2,4-diclorobenciloxicarbonilo; difenilmetoxicarbonilo; 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo; fenoxicarbonilo; 2,4,6-tri-t-butilpenoxicarbonilo; 2,4,6-trimetilbenciloxicarbonilo; formilo; acetilo; cloroacetilo; tricloroacetilo; trifluoroacetilo; fenilacetilo; picolinoílo; benzoilo; p-fenilbenzoilo; ftaloílo; metilo; t-butilo; alilo; [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo; 2,4-dimetoxibencilo; 2,4-dinitrofenilo; bencilo; 4-metoxibencilo; difenilmetilo; trifenilmetilo; bencenosulfenilo; o-nitrobencenosulfenilo; 2,4-dinitrobencenosulfenilo; p-toluenosulfonilo; bencenosulfonilo; 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonilo; 2,4,6-trimetoxibencenosulfonilo; 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonilo; pentametilbencenosulfonilo; 4-metoxibencenosulfonilo; 2,4,6-trimetilbencenosulfonilo; o bencilsulfonilo.

73. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de cualquiera de las realizaciones 1 a 63, en el que R^2 es un grupo protector de carboxilo.

74. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de la reivindicación 73, en el que el grupo protector de carboxilo es metoxi; etoxi; 9-fluorenilmetoxicarbonilo; metoximetoxi; metiltiometoxi; tetrahidropiranoxi; tetrahidrofuranoxi; metoxietoximetoxi; benciloximetoxi; fenaciloxi; p-bromofenaciloxi; cc-metilfenaciloxi; p-metoxfenaciloxi; desiloxi; 2-cloroetoxi; 2,2,2-thricloroetoxi, 2-metiltioetoxi; 2-(p-toluenosulfonil)metoxi; t-butoxi; ciclopentoxi; ciclohexoxi; aliloxi; metaliloxi; cinamoxi; cc-metilcinamoxi; fenoxi; 2,6-dimetilfenoxi; 2,6-diisopropilfenoxi; benciloxi; trifenilmetoxi; difenilmetoxi; 2,4,6-trimetilbenciloxi; p-bromobenciloxi; o-nitrobenciloxi; N,N-dimetilamido; pirrolidinilo; o piperidinilo.

75. El péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de cualquiera de las realizaciones 1 a 63, en el que uno o más de los grupos $–NH_2$ o –COOH del péptido están protegidos con un grupo protector.

76. Una composición que comprende una cantidad eficaz del péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido de cualquiera de las realizaciones 1 a 75, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

77. Un procedimiento para tratar o prevenir la dislipidemia, que comprende administrar una cantidad eficaz del péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del péptido de cualquiera de las realizaciones 1 a 75, a un mamífero con necesidad del mismo.

78. El procedimiento de la realización 77, en el que la dislipidemia es hiperproteinemia, baja concentración sérica de lipoproteínas de alta densidad, alta concentración sérica de lipoproteína de muy baja densidad, la hiperlipidemia, baja concentración sérica de lipoproteína de alta densidad, hipocolesterolemia, Abetalipoproteinemia, deficiencia de ApoA-I, o enfermedad de Tangier.

79. El procedimiento de la realización 77, en el que la dislipidemia es hiperlipidemia, hipercolesterolemia, deficiencia de ApoA-I, o hipertrigliceridemia.

80. El procedimiento de la realización 77, en el que el tratamiento comprende aumentar la concentración de lipoproteínas de alta densidad en suero.

81. Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad cardiovascular, que comprende administrar una cantidad eficaz del péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del péptido de cualquiera de las realizaciones 1 a 75, a un mamífero con necesidad del mismo.

82. El procedimiento de la reivindicación 81, en el que la enfermedad cardiovascular es el síndrome metabólico, enfermedad cardiaca isquémica, aterosclerosis, restenosis, endotoxemia, insuficiencia cardíaca congestiva, shock circulatorio, cardiomiopatía, trasplante cardíaco, infarto de miocardio, una arritmia cardiaca, taquicardia supraventricular, aleteo auricular, taquicardia auricular paroxística, aneurisma, angina, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal, aterogénesis, aterosclerosis, pancreatitis aguda, o enfermedad arterial coronaria.

83. El procedimiento de la reivindicación 81, en el que la enfermedad cardiovascular es aterosclerosis, restenosis, o un síndrome metabólico.

84. Un procedimiento para tratar o prevenir la disfunción endotelial, que comprende administrar una cantidad eficaz del péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del péptido de cualquiera de las realizaciones 1 a 75, a un mamífero con necesidad del mismo.

85. Un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno macrovascular, que comprende administrar una cantidad eficaz del péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del péptido de una cualquiera de las realizaciones 1 a 75, a un mamífero con necesidad del mismo.

86. El procedimiento de la reivindicación 85, en el que el trastorno macrovascular es ataque isquémico transitorio, apoplejía, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, o enfermedad vascular periférica.

87. Un procedimiento para tratar o prevenir un trastorno microvascular, que comprende administrar una cantidad eficaz del péptido o una sal farmacéuticamente aceptable del péptido de una cualquiera de las realizaciones 1 a 75, a un mamífero con necesidad del mismo.

88. El procedimiento de la reivindicación 87, en el que el trastorno microvascular es retinopatía diabética, microalbuminuria, macroalbuminuria, enfermedad renal en etapa terminal, disfunción eréctil, neuropatía autónoma, neuropatía periférica, osteomielitis, o isquemia de miembros inferiores.

89. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones 77 a 88, en el que el mamífero es un ser humano.

90. El procedimiento de cualquiera de las realizaciones 77 a 89, en el que la administración se realiza por vía oral, intravenosa, intramuscular, intratecal, subcutánea, sublingual, nasal, subcutánea, transdérmica, ocular, o por inhalación.

REIVINDICACIONES

1. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el péptido es:

Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Nip (SEQ. ID. NO. 108)

2. Péptido, según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido está en un complejo con un lípido.

3. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según la reivindicación 2, en el que el lípido es un fosfolípido.

4. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según la reivindicación 3, en el que el fosfolípido se selecciona entre esfingomielina, fosfolípidos de cadena alquílica (C_1-C_6), fosfatidilcolina (PC), fosfatidilcolina de huevo, fosfatidilcolina de soja, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), dimiristoilfosfatidilcolina, diestearoilfosfatidilcolina, 1-miristoil-2-palmitoilfosfatidilcolina, 1-palmitoil-2-miristoilfosfatidilcolina, 1-palmitoil-2-estearoilfosfatidilcolina, 1-estearoil-2-palmitoilfosfatidilcolina, 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina, 1-oleoil-2-palmitilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidilcolina, dioleoilfosfatidiletanolamina, dilauroilfosfatidilglicerol, fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositol, esfingolípidos, fosfatidilglicerol, difosfatidilglicerol, dimiristoilfosfatidilglicerol, dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG), diestearoilfosfatidilglicerol, dioleoilfosfatidilglicerol, ácido dimiristoilfosfatídico, ácido dipalmitoilfosfatídico, dimiristoilfosfatidiletanolamina, dipalmitoilfosfatidiletanolamina, dimiristoilfosfatidilserina, dipalmitoilfosfatidilserina, fosfatidilserina de cerebro, esfingomielina, esfingomielina de cerebro, dipalmitoilesfingomielina, diestearoilesfingomielina, ácido fosfatídico, galactocerebrósido, gangliósidos, cerebrósidos, dilaurilfosfatidilcolina, (1,3)-D-manosil-(1,3)-diglicérido, aminofenilglicósido, glicolípidos de 3-colesteril-6'-(glicosiltio) hexil éter, colesterol o una combinaciones de los mismos.

5. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según la reivindicación 4, en el que el fosfolípido es una mezcla de esfingomielina y DPPC o DPPG.

6. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que la relación del péptido total con respecto a lípido es de aproximadamente 1:aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1:aproximadamente 5.

7. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según la reivindicación 3, en el que el fosfolípido comprende un fosfolípido neutro.

8. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según la reivindicación 4, en el que el lípido es una mezcla de esfingomielina, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG).

9. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según la reivindicación 4, en el que el lípido es una mezcla de esfingomielina, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) y un fosfolípido cargado.

10. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según la reivindicación 8, en el que la relación en peso de péptido:esfingomielina:DPPC:DPPG es 1:1,2125:1,2125:0,075.

11. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según la reivindicación 8, en el que la relación en peso de péptido:esfingomielina:DPPC:DPPG es 48,5:48,5:3.

12. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que la relación en peso del péptido total con respecto a lípido es de aproximadamente 1:aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1:aproximadamente 5.

13. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según la reivindicación 12, en el que la relación en peso del péptido total con respecto al lípido es 1:2,5.

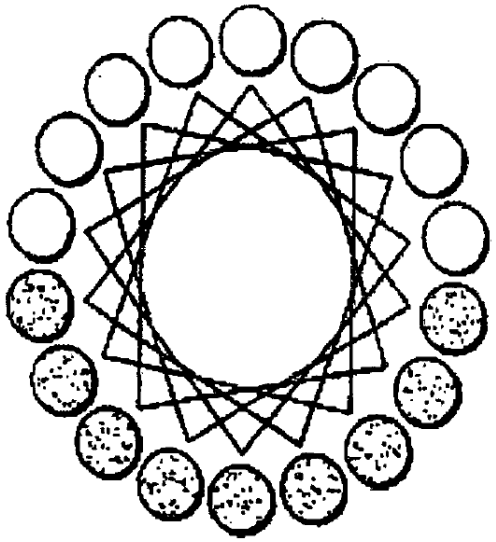
14. Composición que comprende una cantidad eficaz del péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. Péptido o sal farmacéuticamente aceptable del péptido, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o la composición, según la reivindicación 14, para utilizar en el tratamiento o prevención de la dislipidemia, una enfermedad cardiovascular, una disfunción endotelial, un trastorno macrovascular, y/o un trastorno microvascular en un mamífero.

HÉLICE ALFA ANFIPÁTICA

RESIDUO HIDROFÓBICO

RESIDUO HIDROFÍLICO



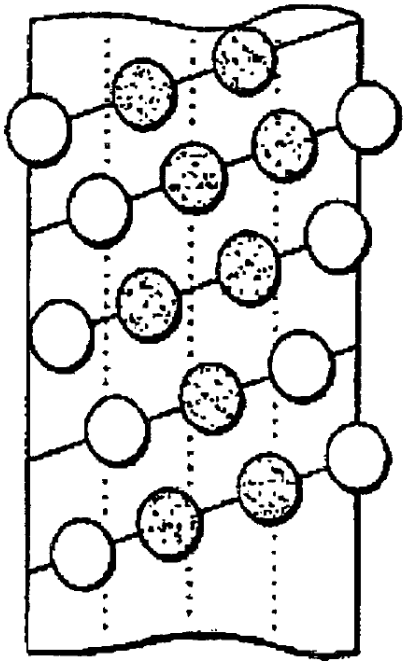
RUEDA HELICOIDAL

Figura 1A

HÉLICE ALFA ANFIPÁTICA

RESIDUO HIDROFÓBICO

RESIDUO HIDROFÍLICO



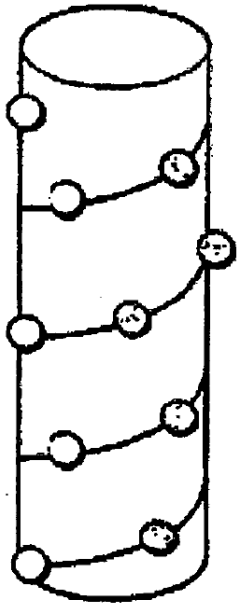
RED HELICOIDAL

Figura 1B

HÉLICE ALFA ANFIPÁTICA

RESIDUO HIDROFÓBICO

RESIDUO HIDROFÍLICO



CILINDRO HELICOIDAL

Figura 1C

RUEDA HELICOIDAL

CONSENSO 22 UNIDADES

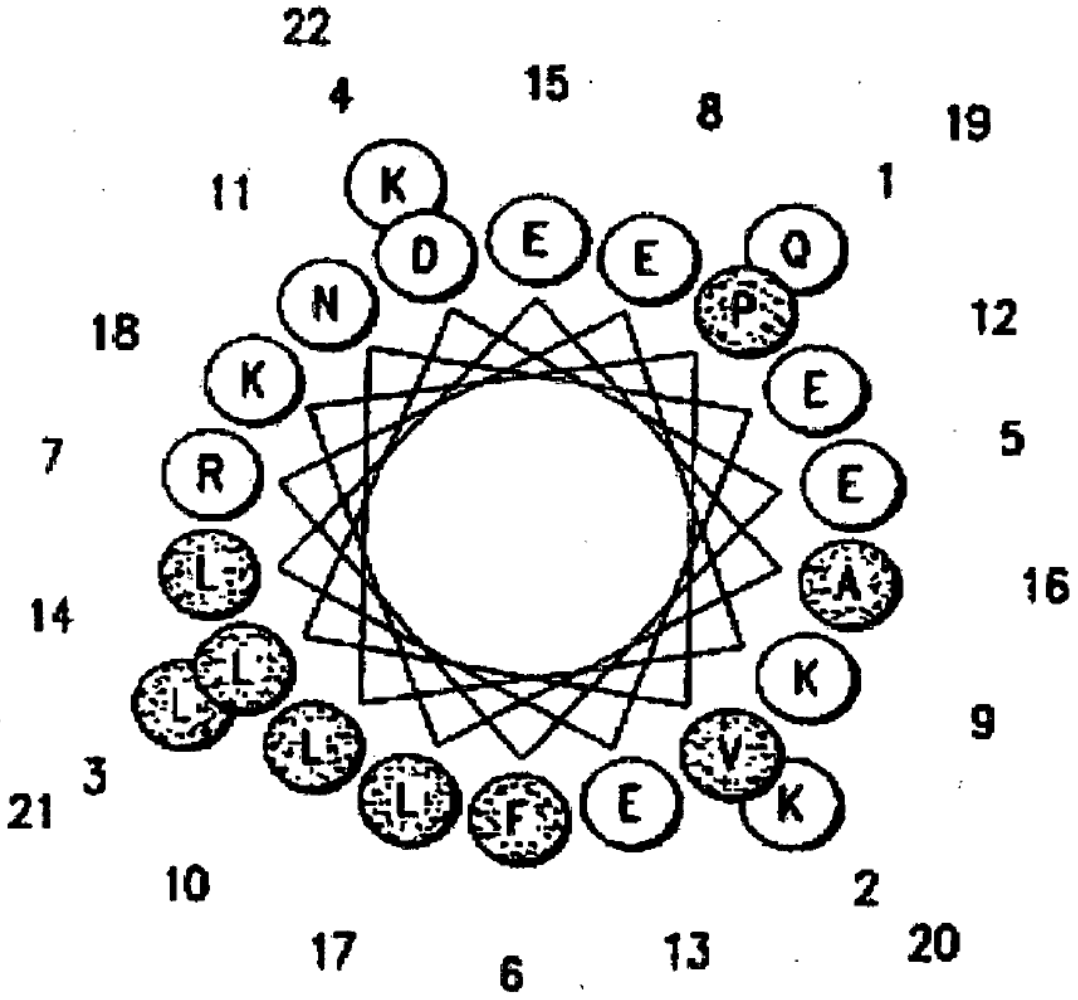


Figura 2

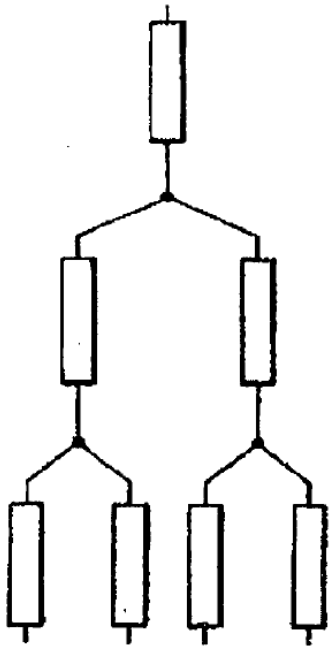


Figura 3A

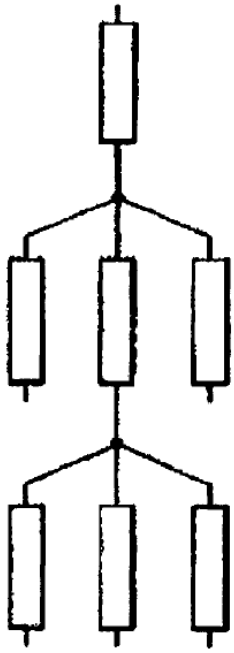


Figura 3B

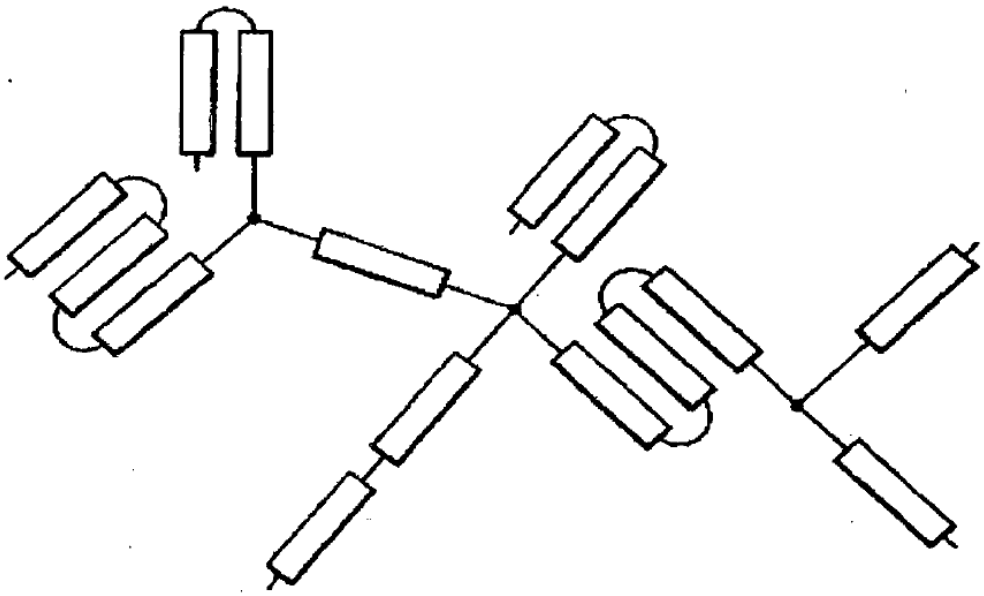


Figura 3C

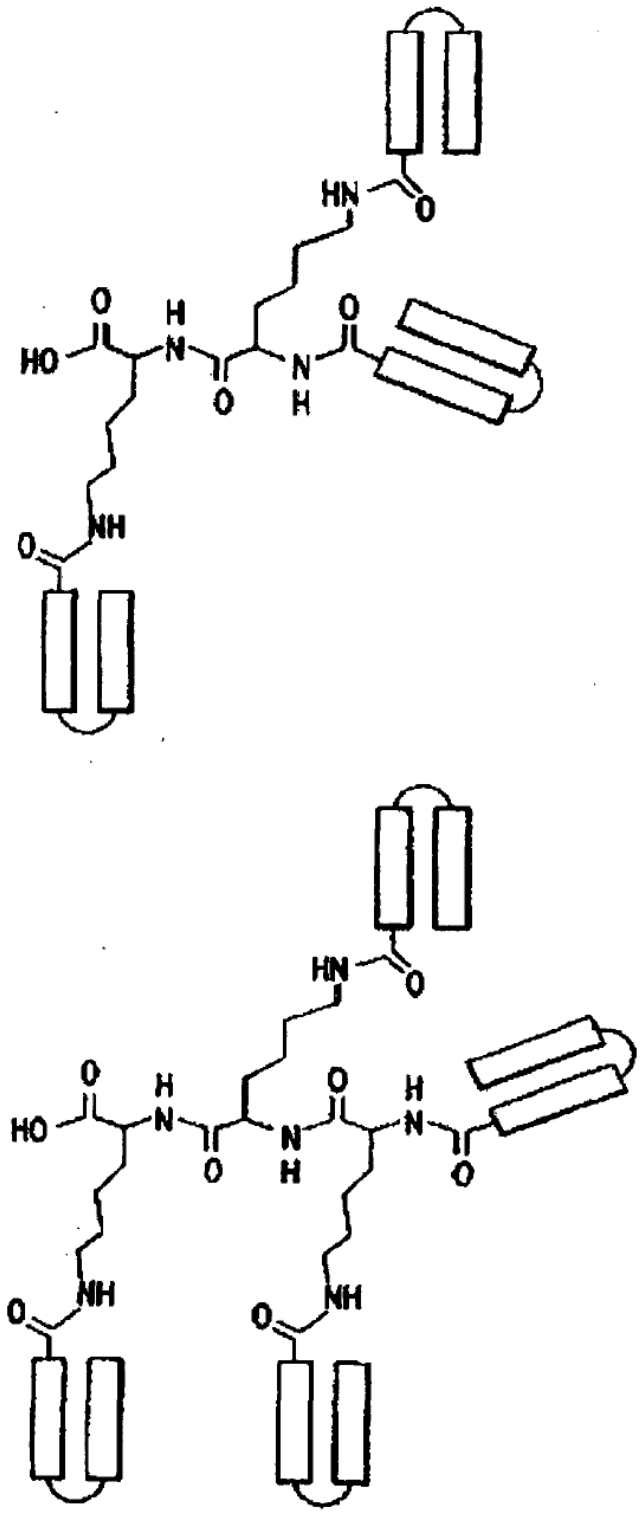


Figura 3D

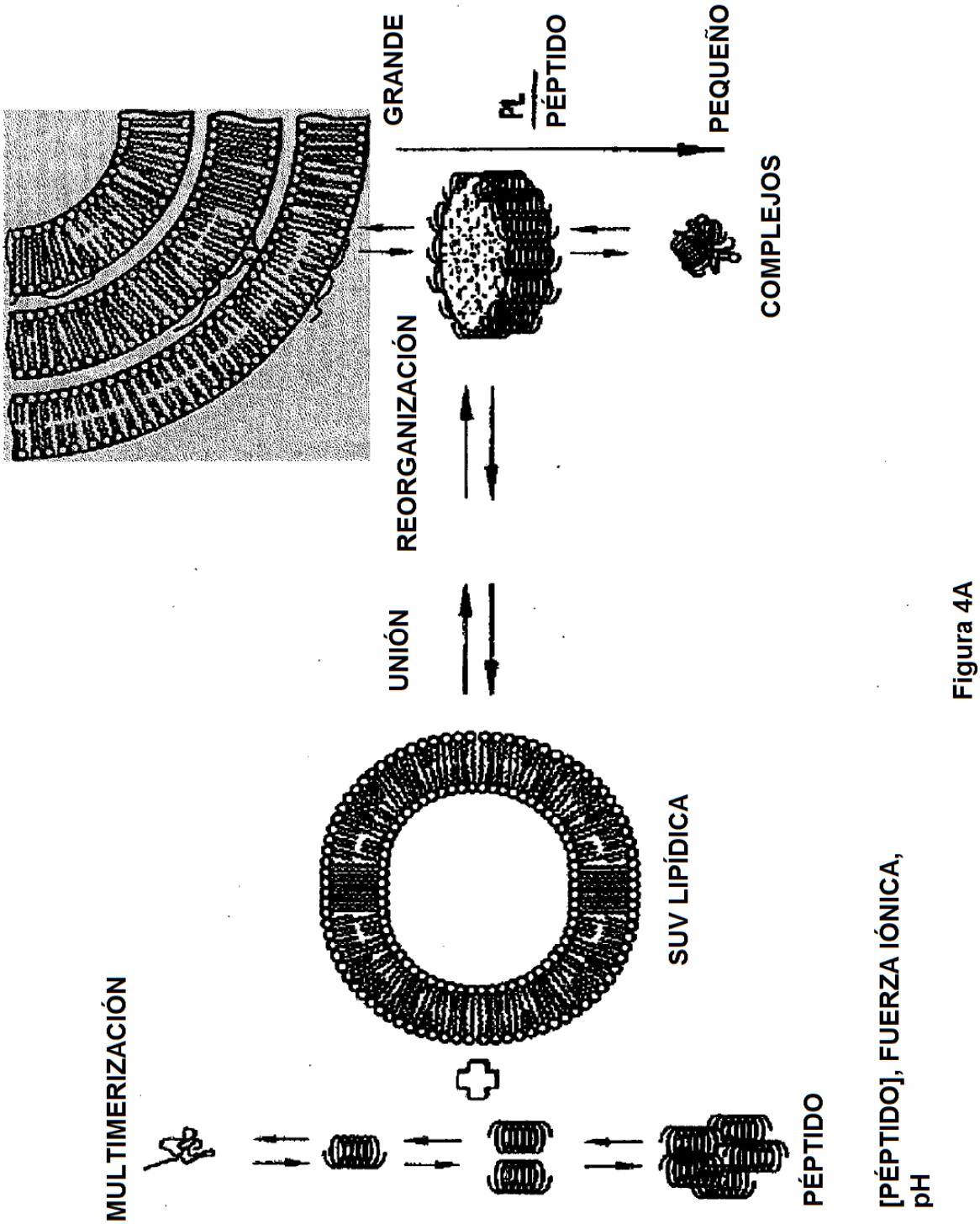

GRANDE
PL
PÉPTIDO
PEQUEÑO
COMPLEJOS
REORGANIZACIÓN
UNIÓN
SUV LIPÍDICA
MULTIMERIZACIÓN
PÉPTIDO
[PÉPTIDO], FUERZA IÓNICA, pH

Figura 4A

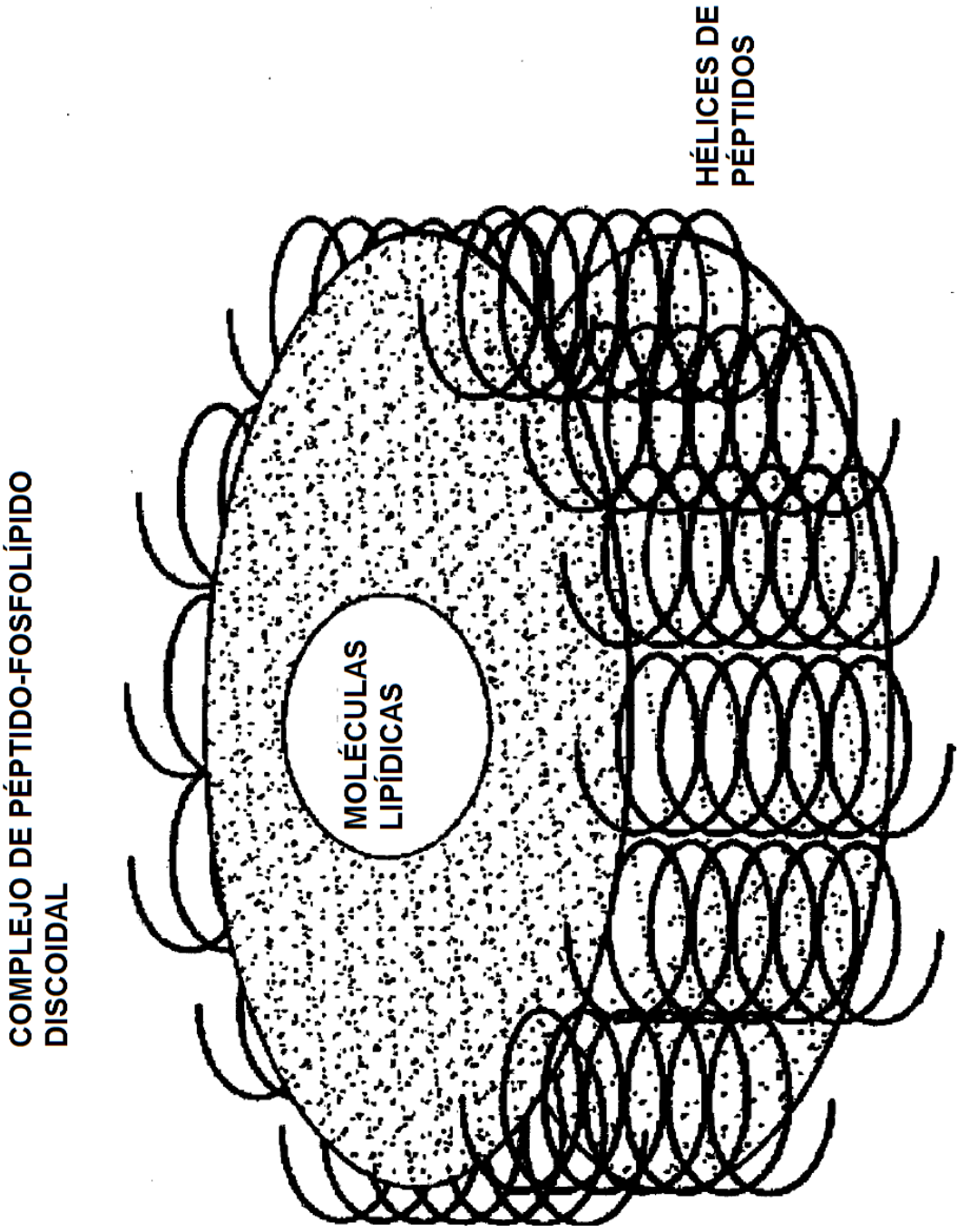

COMPLEJO DE PÉPTIDO-FOSFOLÍPIDO DISCOIDAL
HÉLICES DE PÉPTIDOS
MOLÉCULAS LIPÍDICAS

Figura 4B

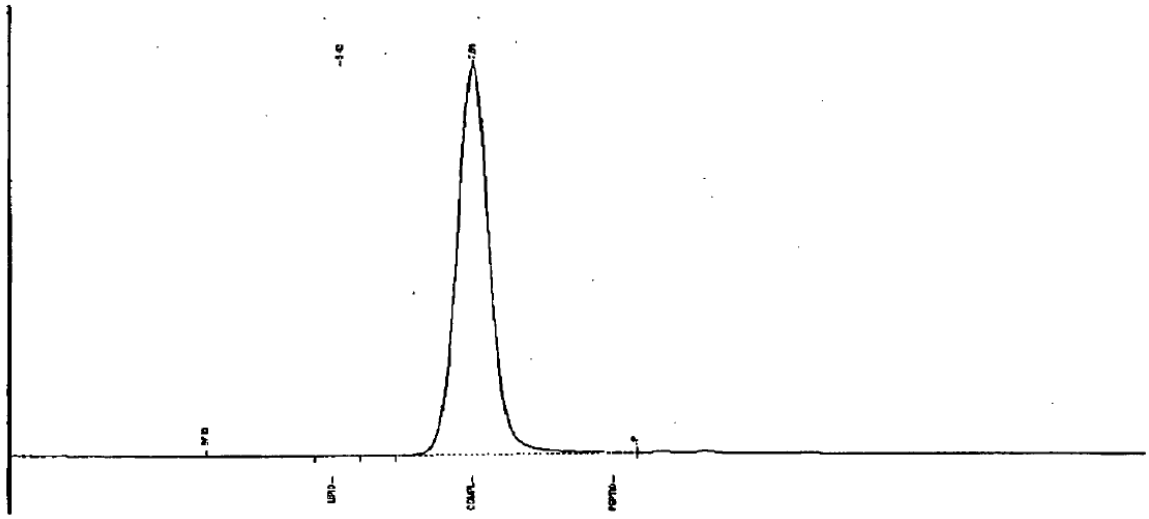


Figura 5

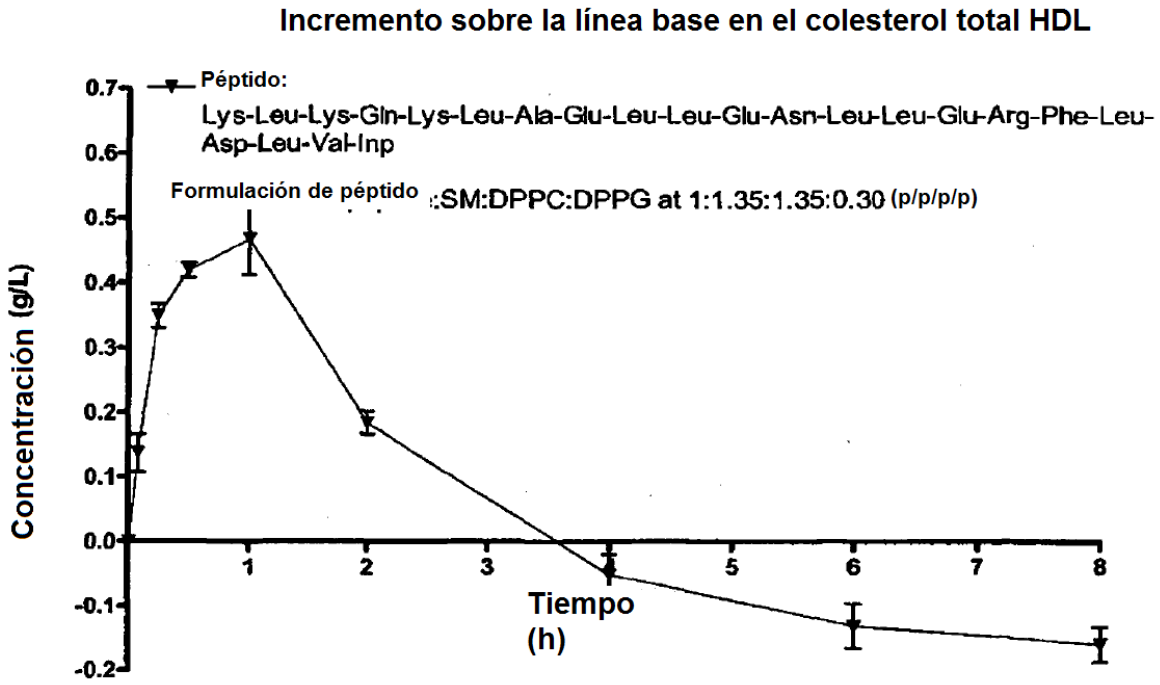

Incremento sobre la línea base en el colesterol total HDL
Péptido:
Lys-Leu-Lys-Gln-Lys-Leu-Ala-Glu-Leu-Leu-Glu-Asn-Leu-Leu-Glu-Arg-Phe-Leu-Asp-Leu-Val-Inp
Formulación de péptido :SM:DPPC:DPPG at 1:1.35:1.35:0.30 (p/p/p/p)
Concentración (g/L)
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
1
2
3
5
6
7
8
Tiempo (h)

Figura 6

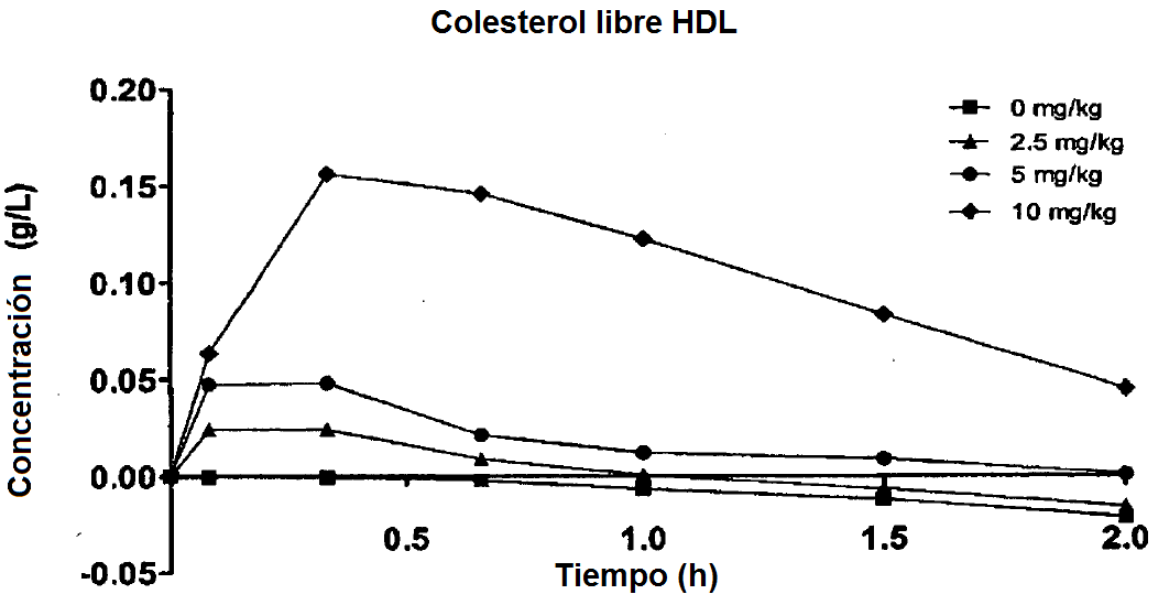

Colesterol libre HDL
Concentración (g/L)
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
0.5
1.0
1.5
2.0
Tiempo (h)
0 mg/kg
2.5 mg/kg
5 mg/kg
10 mg/kg

Figura 7

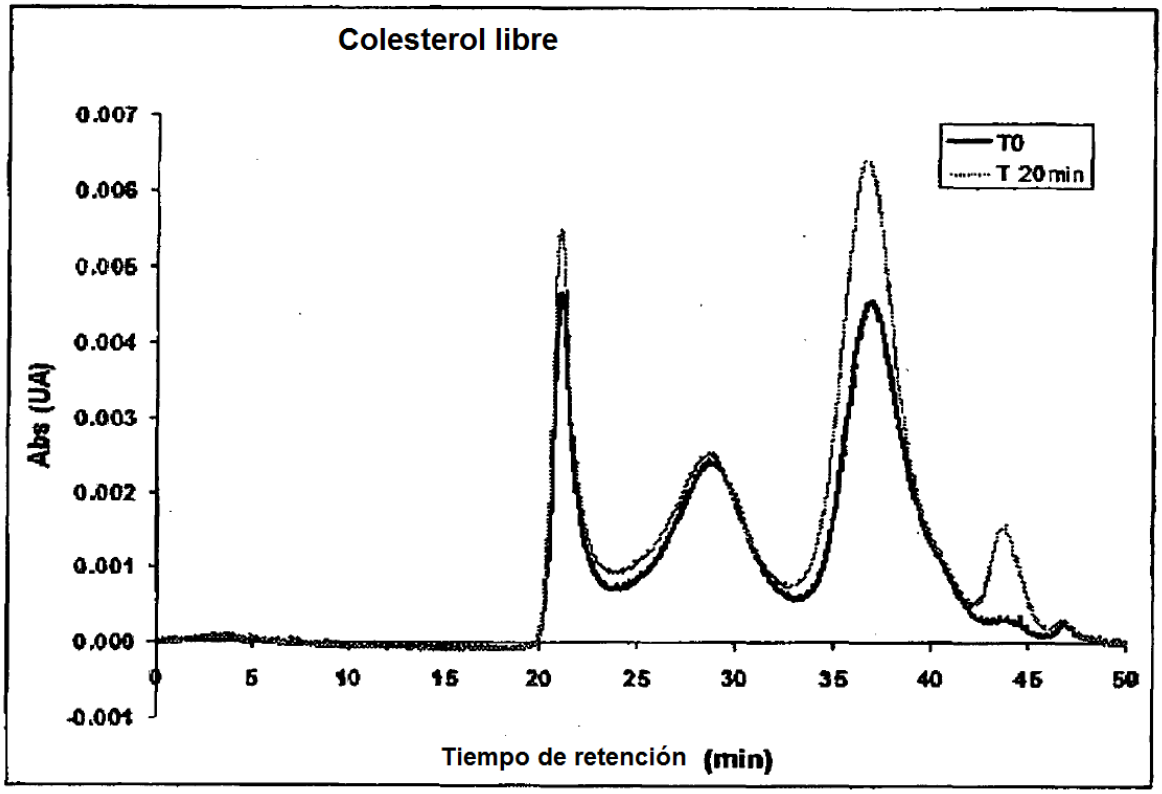

Colesterol libre
T0
T 20 min
Abs (UA)
0.007
0.006
0.005
0.004
0.003
0.002
0.001
0.000
-0.001
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
Tiempo de retención (min)

Figura 8

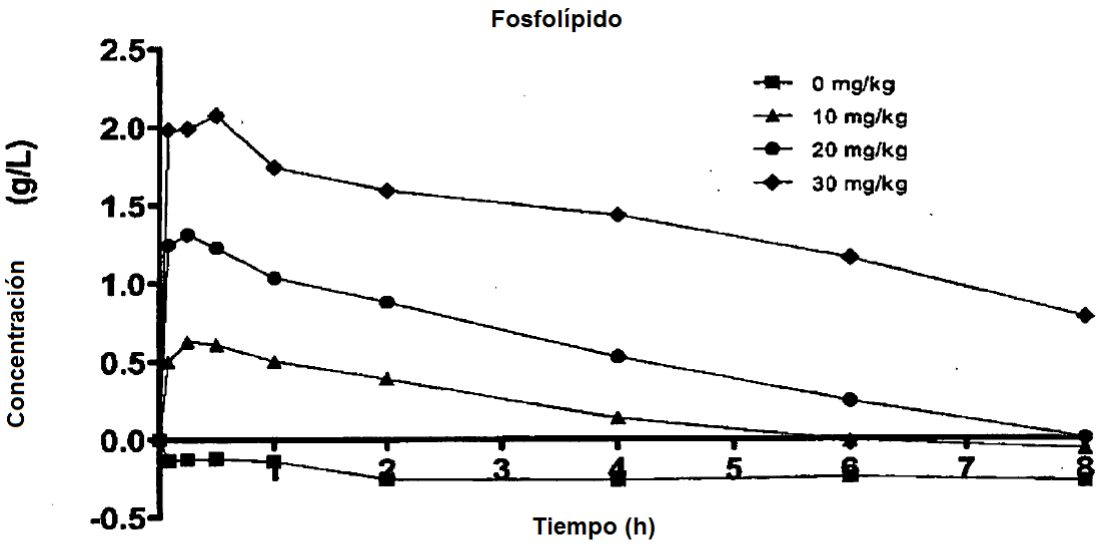

Fosfolípido
Concentración (g/L)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
1
2
3
4
5
6
7
8
Tiempo (h)
0 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
30 mg/kg

Figura 9

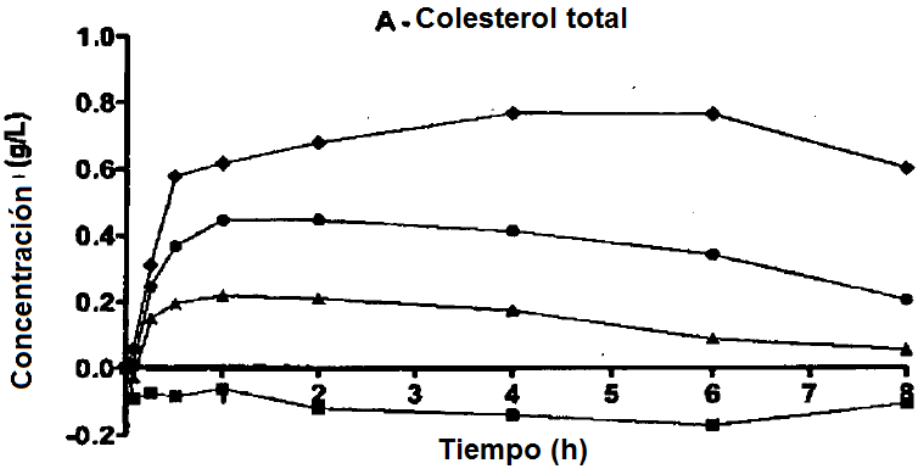


Figura 10A

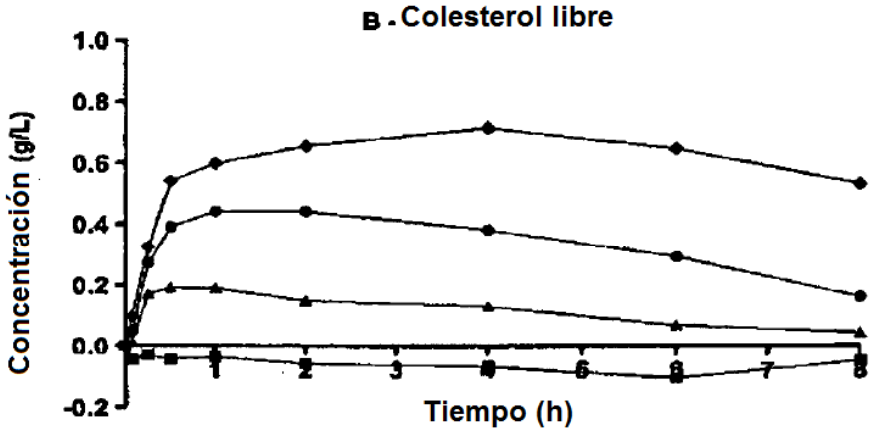


Figura 10B

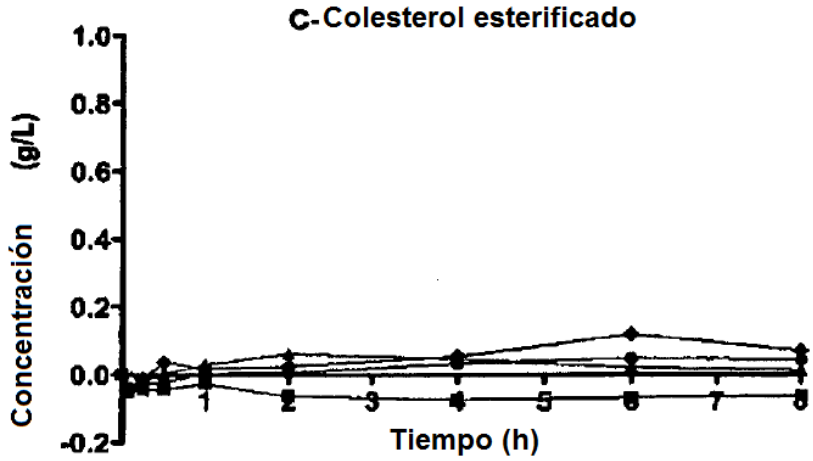


Figura 10C

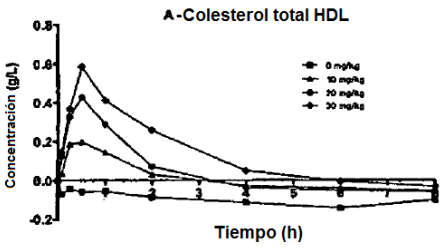


Figura 11A

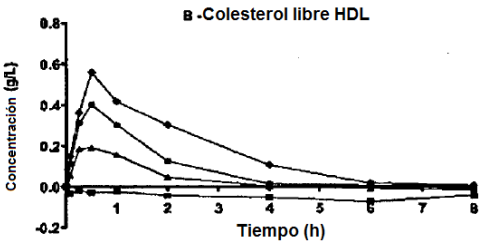


Figura 11B

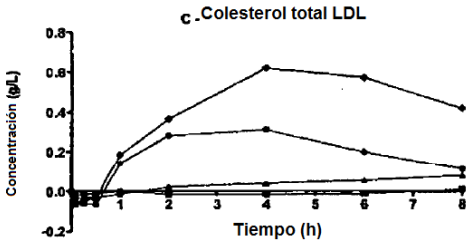


Figura 11C

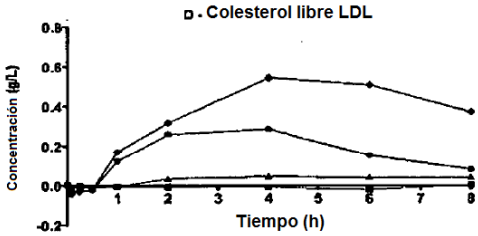


Figura 11D

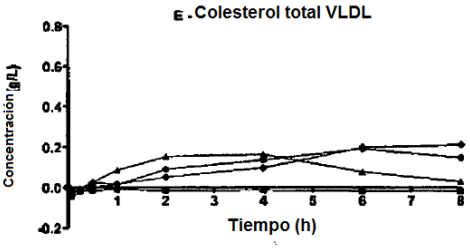


Figura 11E

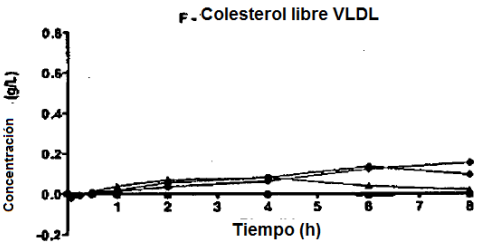


Figura 11F

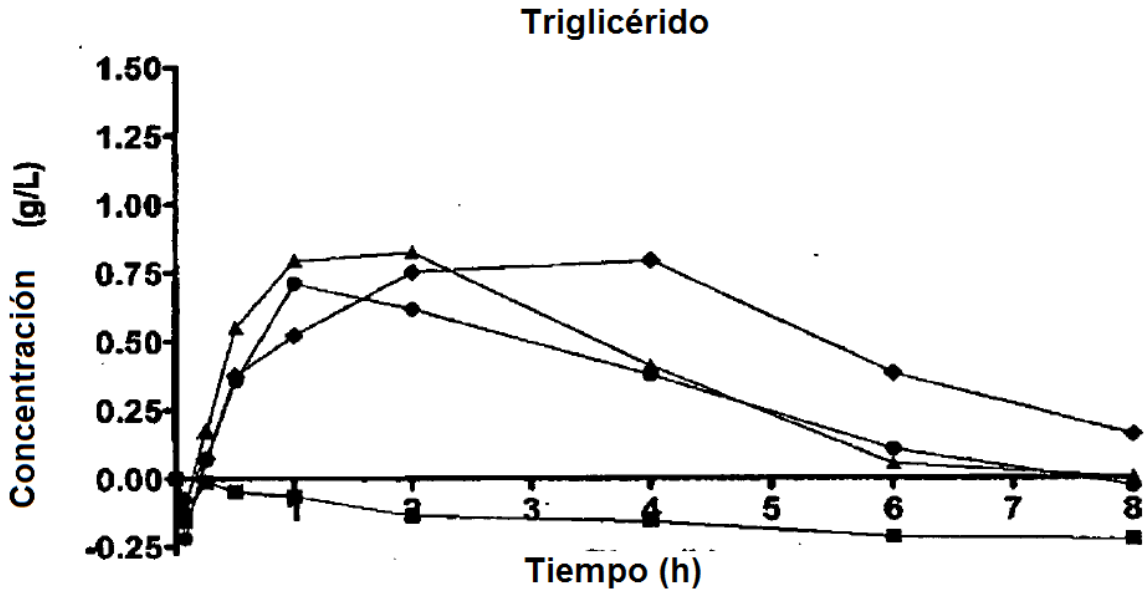

Triglicérido
Concentración (g/L)
1.50
1.25
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
-0.25
1
2
3
4
5
6
7
8
Tiempo (h)

Figura 12

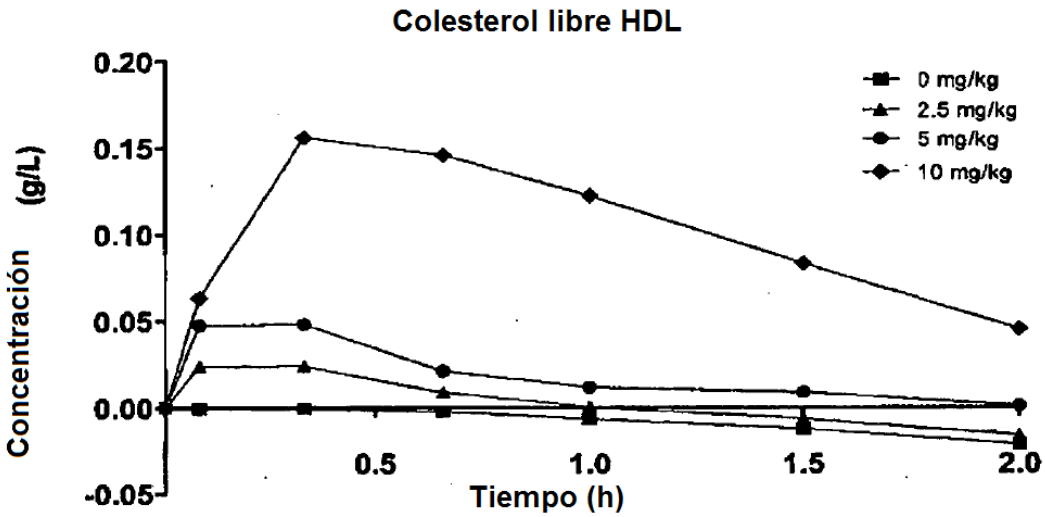

Colesterol libre HDL
Concentración (g/L)
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
0.5
1.0
1.5
2.0
Tiempo (h)
0 mg/kg
2.5 mg/kg
5 mg/kg
10 mg/kg

Figura 13

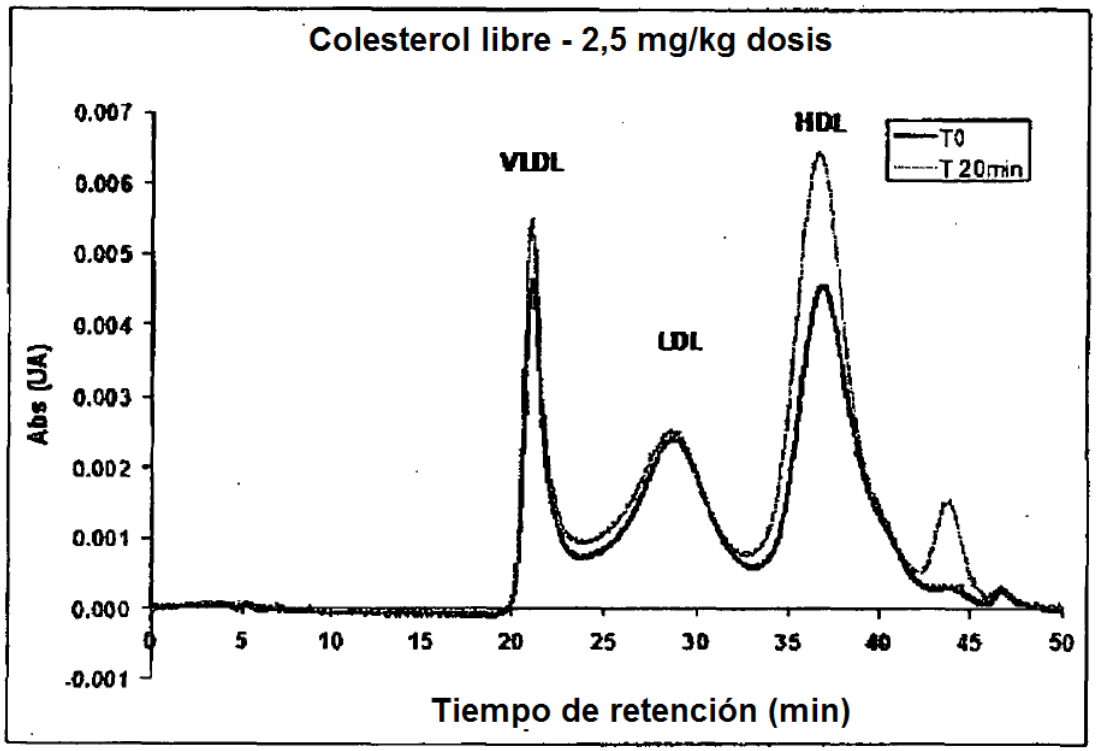


Figura 14A

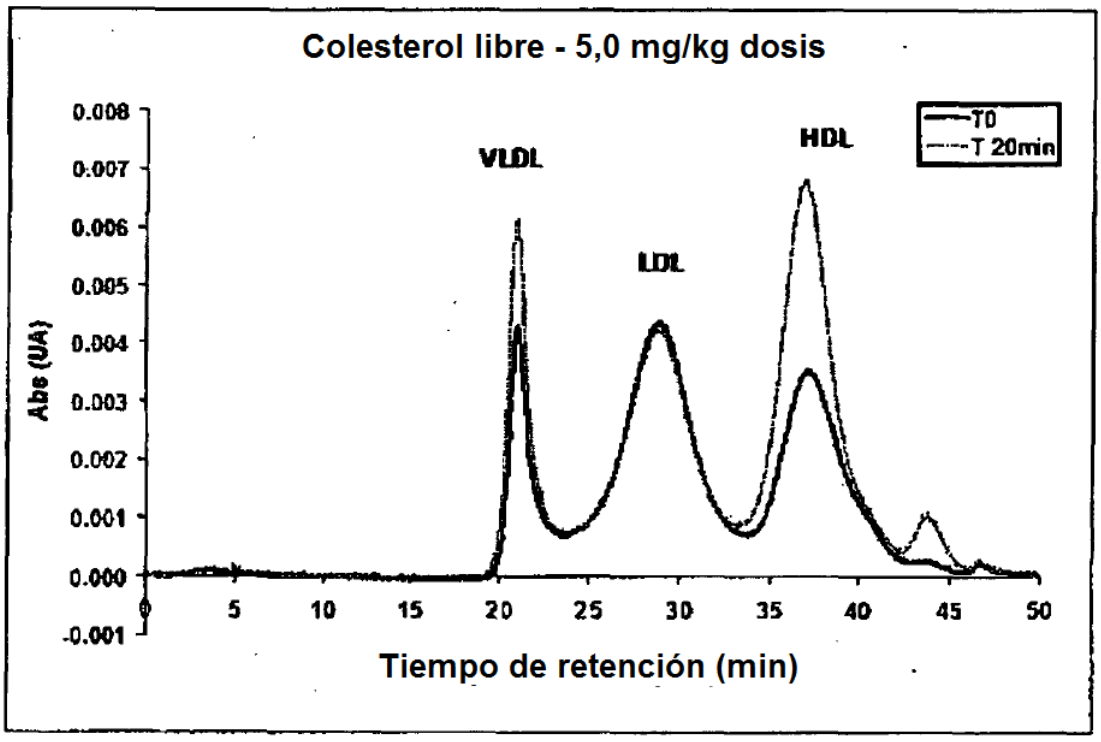


Figura 14B

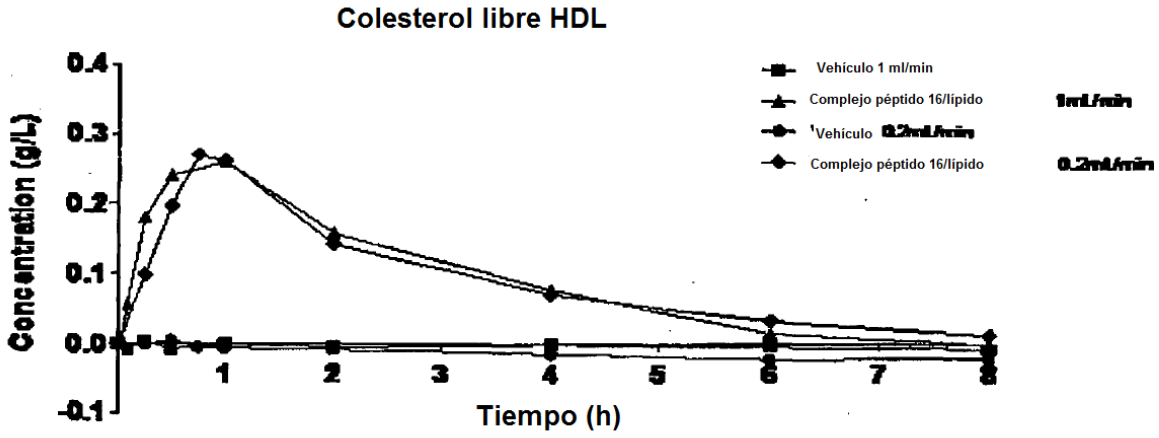

Colesterol libre HDL
Concentration (g/L)
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
-0.1
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (h)
Vehículo 1 ml/min
Complejo péptido 16/lípido
Vehículo
Complejo péptido 16/lípido

Figura 15

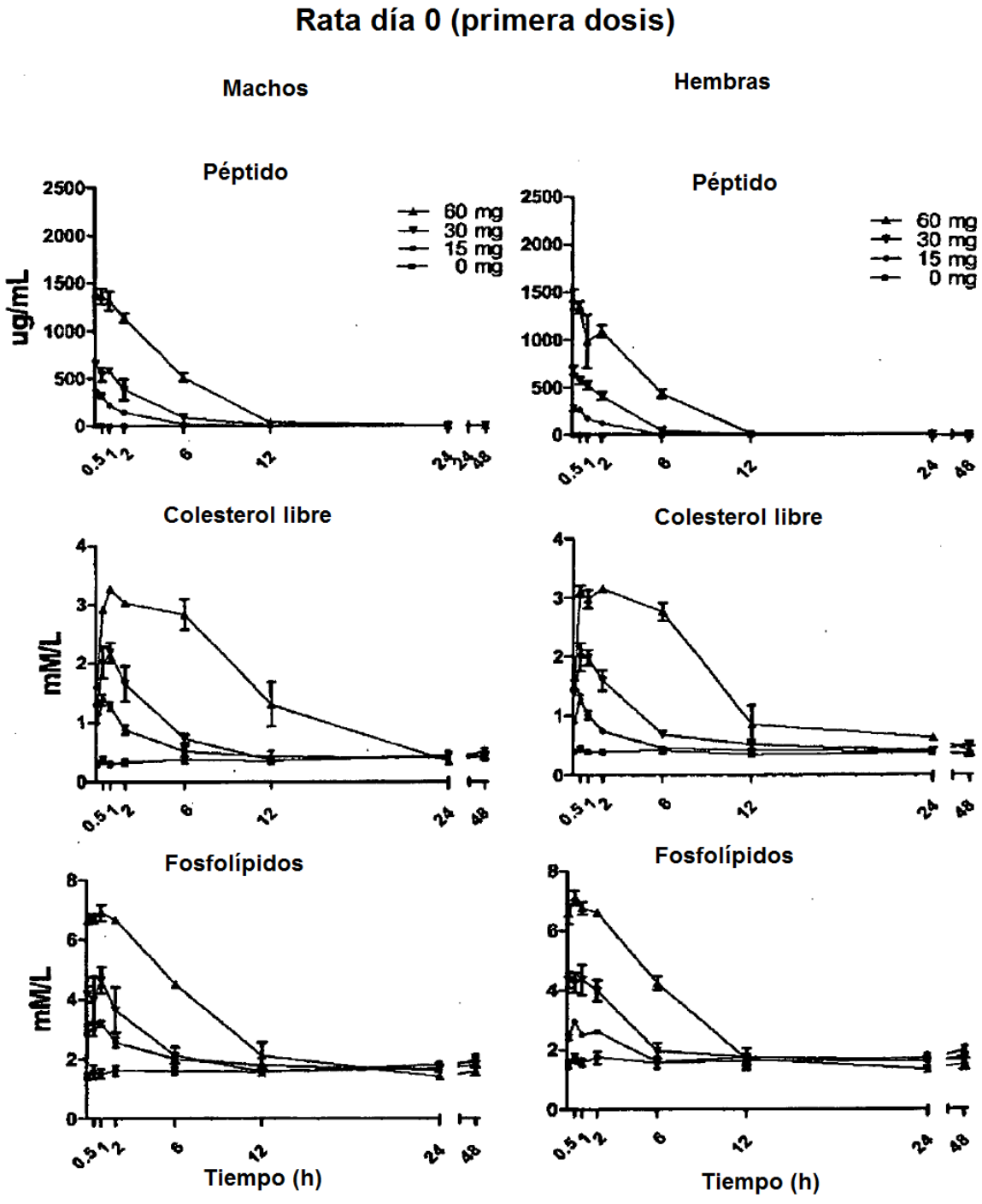

Rata día 0 (primera dosis)
Machos
Hembras
Péptido
Péptido
60 mg
30 mg
15 mg
0 mg
ug/mL
Colesterol libre
Colesterol libre
mM/L
Fosfolípidos
Fosfolípidos
mM/L
Tiempo (h)
Tiempo (h)

Figura 16

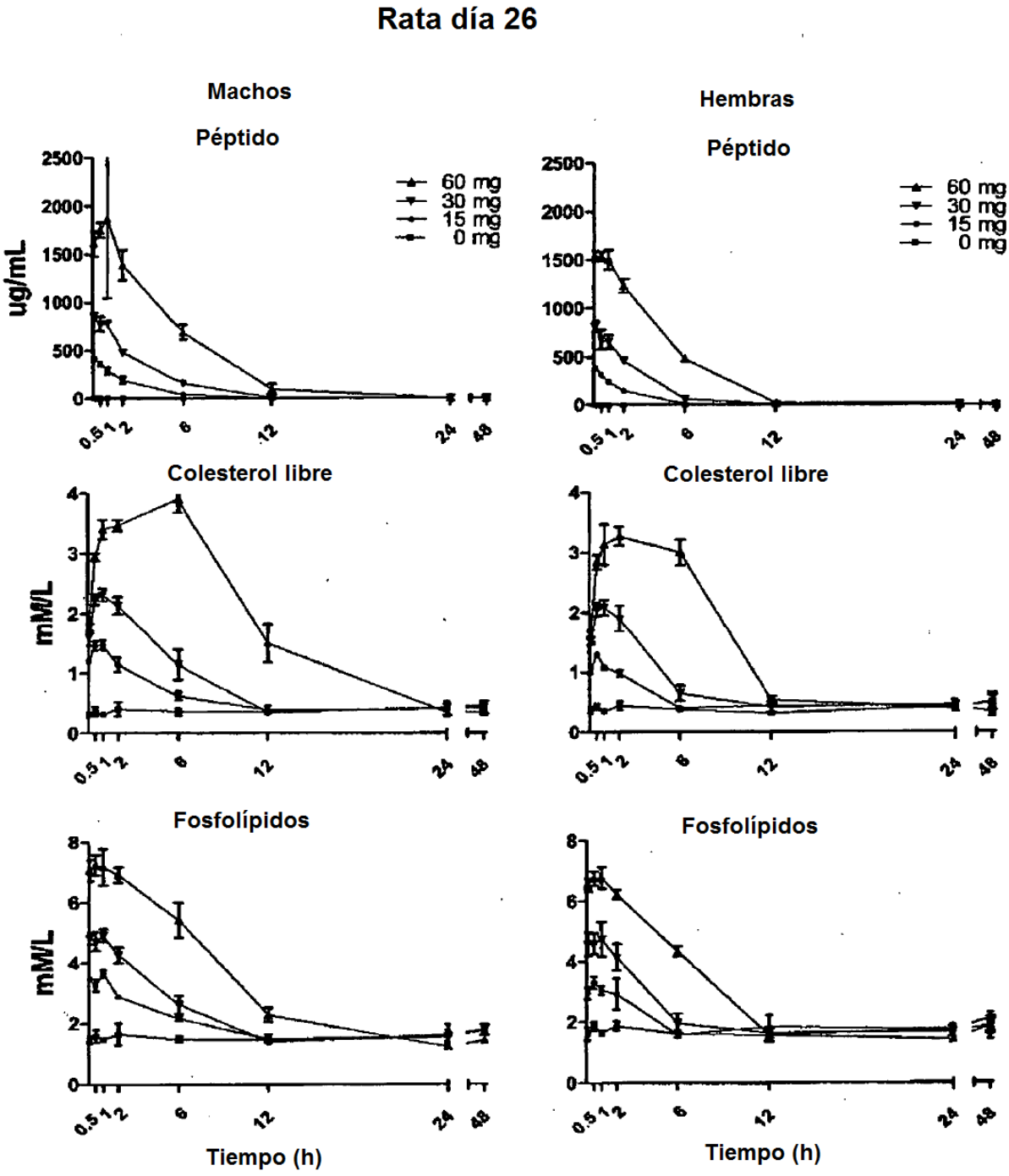

Rata día 26
Machos
Péptido
ug/mL
60 mg
30 mg
15 mg
0 mg
Hembras
Péptido
Colesterol libre
mM/L
Fosfolípidos
Tiempo (h)

Figura 17

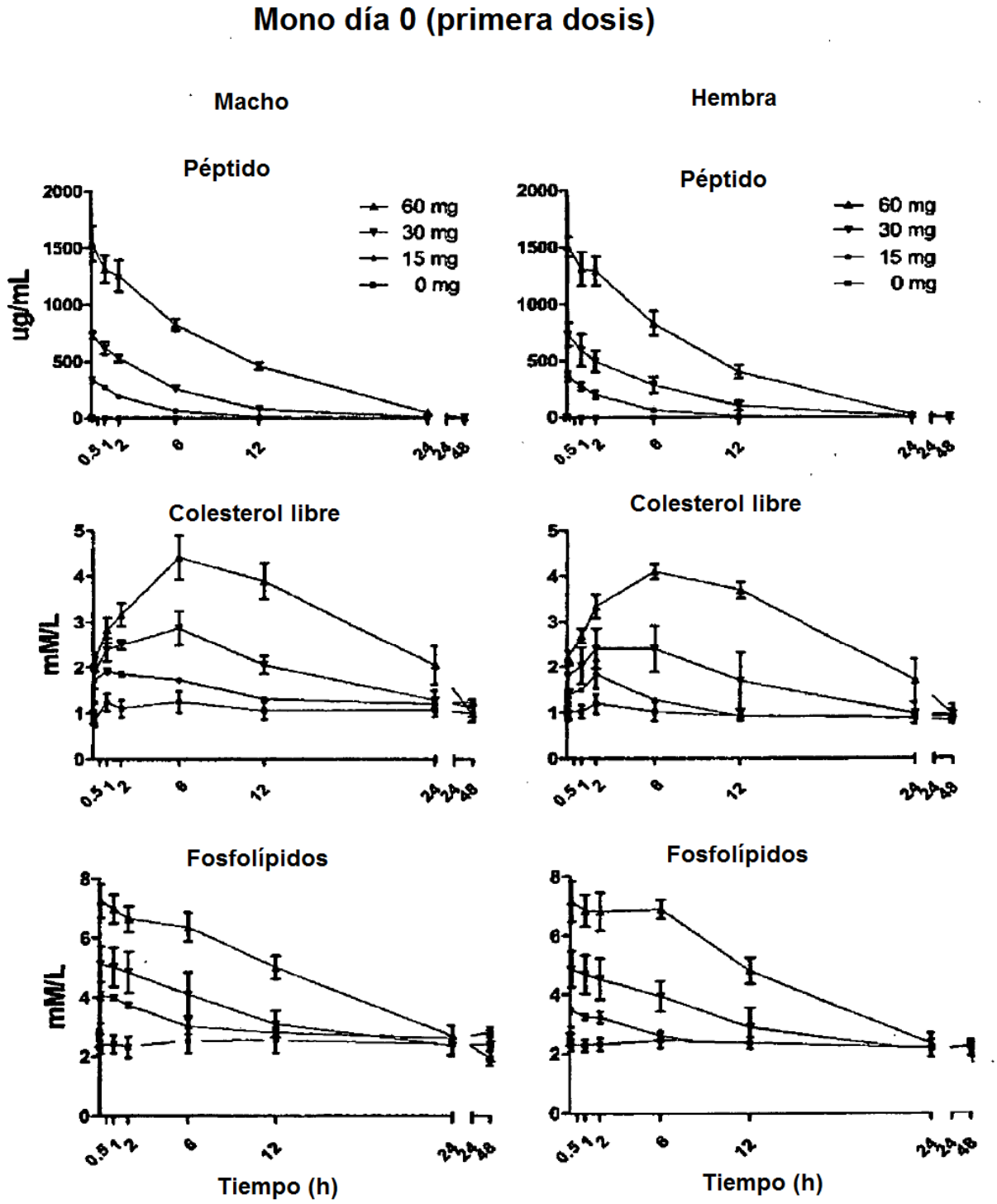

Mono día 0 (primera dosis)
Macho
Hembra
Péptido
Péptido
ug/mL
60 mg
30 mg
15 mg
0 mg
Colesterol libre
Colesterol libre
mM/L
Fosfolípidos
Fosfolípidos
mM/L
Tiempo (h)
Tiempo (h)

Figura 18

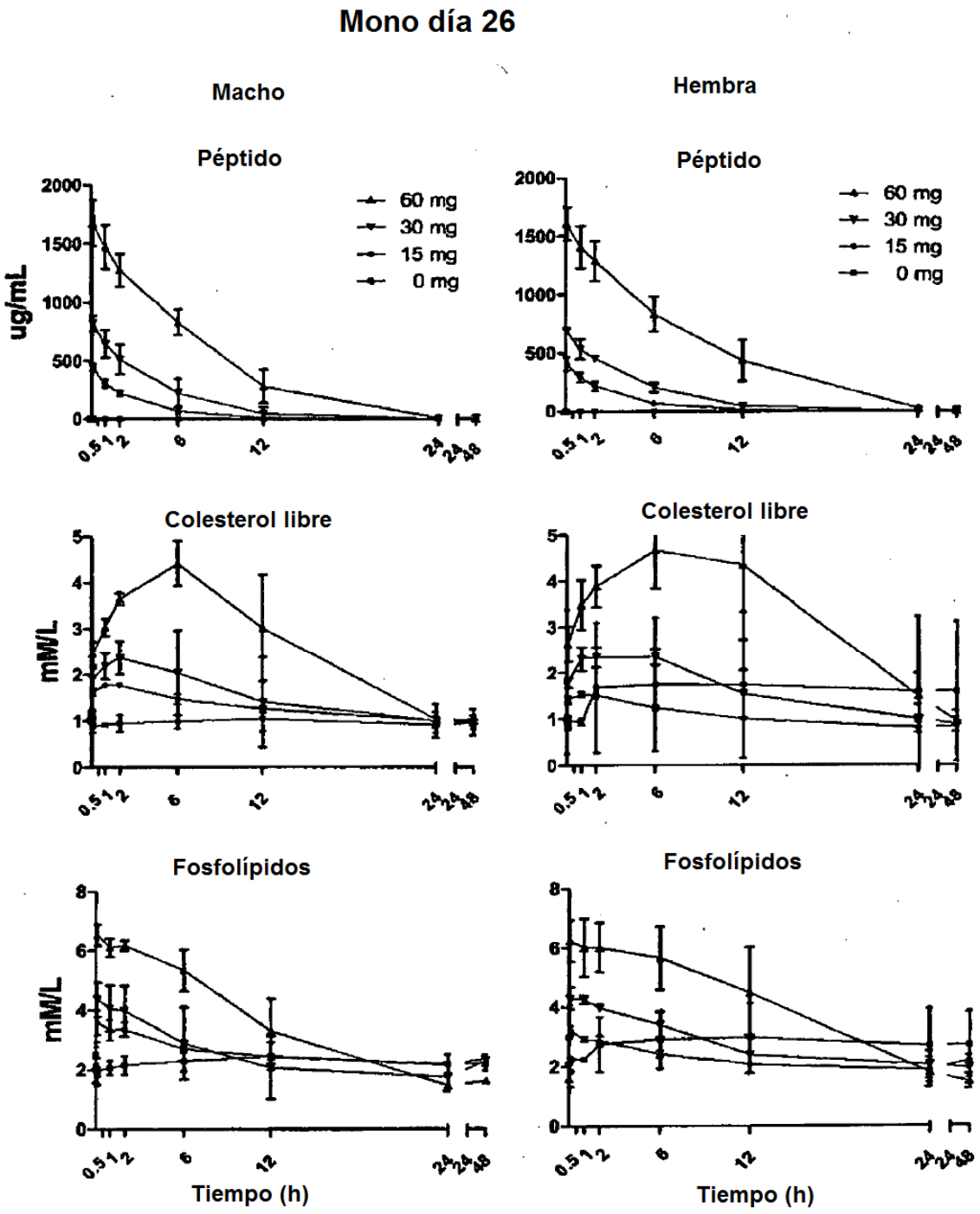

Mono día 26
Macho
Hembra
Péptido
Péptido
ug/mL
60 mg
30 mg
15 mg
0 mg
Colesterol libre
Colesterol libre
mM/L
Fosfolípidos
Fosfolípidos
mM/L
Tiempo (h)
Tiempo (h)

Figura 19

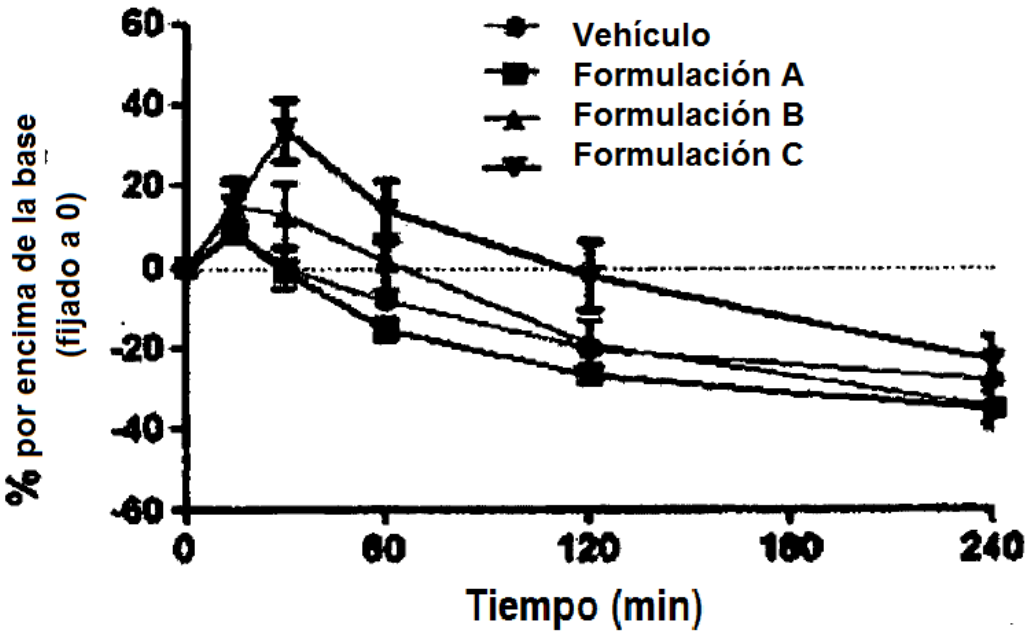


Figura 20A

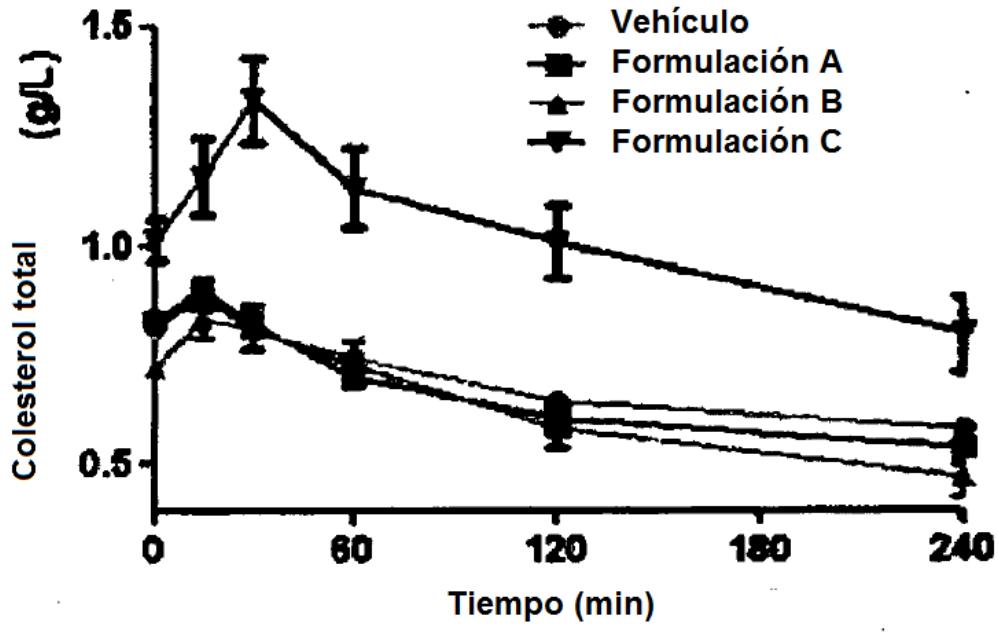


Figura 20B

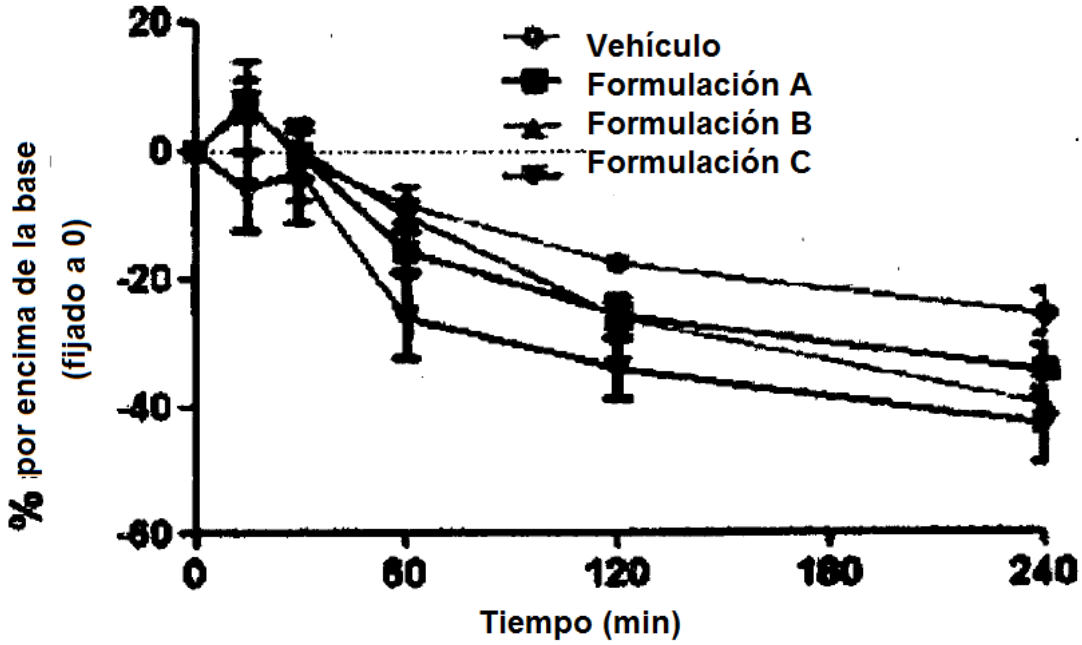


Figura 21A

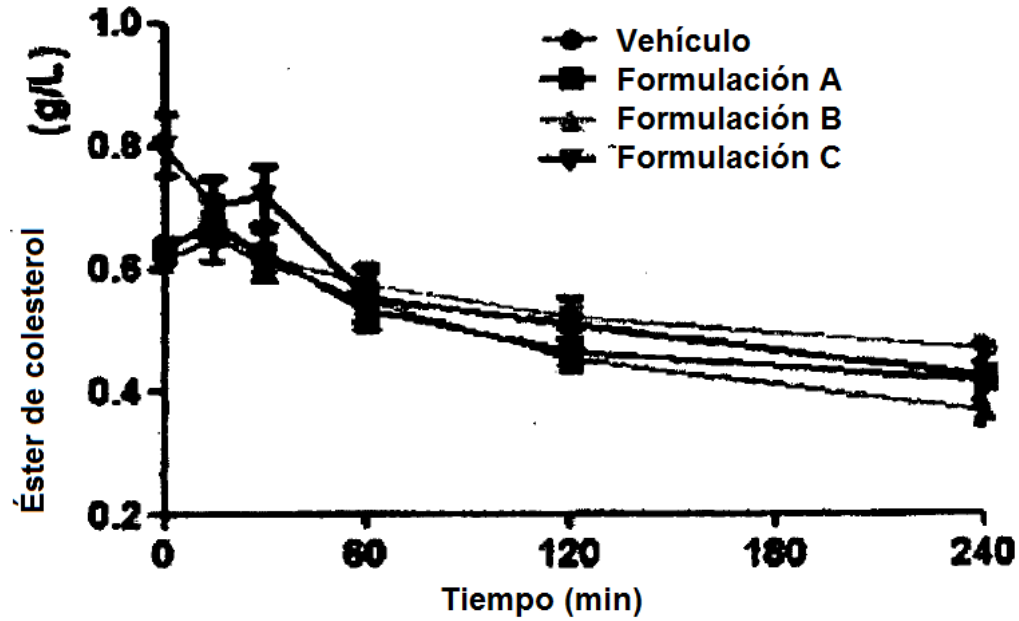


Figura 21B