

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 285**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/575** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.04.2013 PCT/EP2013/058165**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13156594**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2013 E 13723681 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2838914**

54 Título: **Análogos de amilina humana**

30 Prioridad:

**19.04.2012 EP 12164692**  
**24.04.2012 US 201261637806 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.11.2017**

73 Titular/es:

**NOVO NORDISK A/S (100.0%)**  
**Novo Allé**  
**2880 Bagsværd, DK**

72 Inventor/es:

**DAHL, KIRSTEN;**  
**SCHÄFFER, LAUGE y**  
**KRUSE, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 640 285 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Análogos de amilina humana

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5 La invención se refiere a polipéptidos que comprenden una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 (amilina humana), composiciones farmacéuticas que comprenden estos polipéptidos, y estos polipéptidos para su uso como medicamentos.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

Un gran número y cada vez mayor de personas padecen diabetes mellitus y obesidad. La diabetes mellitus es un trastorno metabólico en el que la capacidad para utilizar glucosa está parcialmente o completamente perdida.

10 Varias pautas de tratamiento se dirigen a la excesiva glucosa en sangre, mientras que otras se basan principalmente en la reducción de peso. El agente antidiabético más eficaz usado para reducir la glucosa en sangre es la insulina y análogo(s) de la misma. Se conoce desde hace mucho tiempo que cuando se usa insulina tradicional para tratar diabetes, está asociado con un aumento en peso corporal. La insulina tiene que inyectarse por vía subcutánea hasta varias veces por día.

15 La diabetes de tipo 2 se trata generalmente en las fases tempranas con dieta y ejercicio. A medida que avanza la afección, se añaden diversos agentes antidiabéticos orales. En esta etapa también pueden usarse agentes inyectados, tales como análogos de GLP-1. En general, estos agentes son más eficaces en pacientes con células beta funcionantes capaces de liberar insulina y amilina.

20 La amilina humana es un polipéptido de 37 aminoácidos de longitud que tiene propiedades fisicoquímicas que hacen problemático su uso como fármaco. En particular, tiene una tendencia a la fibrillogénesis, es decir, formación de fibrillas, *in vitro* y/o *ex vivo*, y llega a ser ineficaz debido a precipitación. Adicionalmente, la amilina es difícil de formular ya que es químicamente inestable y precipita a pH fisiológico. Por tanto se formula, en disolución ácida.

25 La amilina humana se une a dos complejos de receptor distintos. Estos dos complejos contienen el receptor de calcitonina más proteínas que modifican la actividad del receptor, RAMP1 o RAMP3. A partir de la estrecha relación entre el receptor de calcitonina y el receptor de amilina, puede esperarse cierta reactividad cruzada con el receptor de calcitonina del agonista del receptor de amilina. Como un ejemplo, la pramlintida tiene cierta afinidad con el receptor de calcitonina, pero es 14 veces más potente en el receptor de amilina.

30 La pramlintida es un medicamento comercializado por Amylin Pharmaceuticals como Symlin® para el tratamiento de diabetes como aditamento a la insulina. La pramlintida es un agonista del receptor de amilina. Es aproximadamente 14 veces menos activo en el receptor de calcitonina.

La estructura química de la pramlintida se presenta a continuación y también en la Figura 5.



35 La pramlintida es químicamente inestable a pH neutro y, por tanto, se proporciona en una disolución ácida. En comparación con la amilina humana, los aminoácidos en la posición 25, 28 y 29 en la pramlintida están sustituidos con prolina. Esta modificación reduce la tendencia de la proteína a la fibrillogénesis. La pramlintida tiene una semivida en plasma muy corta y, por tanto, tiene que inyectarse dos a tres veces al día

40 El documento WO 2010/046357 desvela polipéptidos que comprenden análogos de amilina humana (que tienen un resto de unión a albúmina). El documento WO 2009/034119 también desvela polipéptidos que comprenden análogos de amilina humana que tienen un resto de unión a albúmina. Aún cuando estos polipéptidos con restos de unión a albúmina muestren propiedades farmacocinéticas (PK) o farmacodinámicas (PD) mejoradas en comparación con la pramlintida, pueden todavía mostrar mala estabilidad física bajo ciertas condiciones. Además, los polipéptidos generalmente no muestran selectividad por el receptor de amilina con respecto al receptor de calcitonina.

45 El receptor de calcitonina se encuentra en muchos tejidos en todo el cuerpo y se cree que está implicado en la regulación del metabolismo del hueso. Sin embargo, aparte de la regulación del hueso, se sabe muy poco sobre la fisiología de los receptores de calcitonina en seres humanos. Por tanto, se cree que los polipéptidos basados en amilina que tienen una elevada selectividad por el receptor de amilina en comparación con la actividad de calcitonina podrían ofrecer un perfil farmacocinético y farmacológico ventajoso.

**SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

Se ha descubierto sorprendentemente que los polipéptidos que comprenden un aminoácido que es un análogo de SEQ ID NO: 1 (amilina humana) en el que el resto de aminoácido en la posición 21 es prolina pueden demostrar elevada selectividad por el receptor de amilina con respecto al receptor de calcitonina.

- 5 Al menos en algunas realizaciones, los polipéptidos de la presente invención muestran un perfil farmacocinético ventajoso y/o perfil farmacológico ventajoso. Un ejemplo de un perfil farmacocinético ventajoso es un perfil de acción prolongada.

10 En una amplia realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 que tiene una selectividad de aproximadamente 10 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana y en la que: (a) dicho análogo de SEQ ID NO: 1 comprende un resto de prolina en la posición 21; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y (b) en la que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos y, opcionalmente, (c) en la que el polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos y está seleccionado del grupo que consiste en uno cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 3. Opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos. La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que los comprenden. La presente invención también se refiere a usos farmacéuticos de los mismos. La presente invención también se refiere al suministro (tal como la administración) de los mismos a pacientes en necesidad de tratamiento de los mismos.

20 En otra amplia realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21 y un resto de prolina en la posición 27, en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Opcionalmente, el polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana (tal como el desvelado en el presente documento) de aproximadamente 1200 pM o menos. Opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos. La presente invención también se refiere a usos farmacéuticos de los mismos. La presente invención también se refiere al suministro (tal como administración) de los mismos a pacientes en necesidad de tratamiento de los mismos.

25 En otra amplia realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21, un resto de prolina en la posición 27 y un resto de arginina en la posición 17, en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Opcionalmente, el polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana (tal como el desvelado en el presente documento) de aproximadamente 1200 pM o menos. Opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos. La presente invención también se refiere a usos farmacéuticos de los mismos. La presente invención también se refiere al suministro (tal como administración) de los mismos a pacientes en necesidad de tratamiento de los mismos.

30 En otra amplia realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21, un resto de prolina en la posición 27, un resto de arginina en la posición 17 y un resto de ácido aspártico en la posición 14, en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Opcionalmente, el polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana (tal como el desvelado en el presente documento) de aproximadamente 1200 pM o menos. Opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos. La presente invención también se refiere a usos farmacéuticos de los mismos. La presente invención también se refiere al suministro (tal como administración) de los mismos a pacientes en necesidad de tratamiento de los mismos.

35 En otra amplia realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21, un resto de prolina en la posición 27, un resto de arginina en la posición 17, un resto de ácido aspártico en la posición 14 y un resto de arginina en la posición 35, en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. Opcionalmente, el polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana (tal como el desvelado en el presente documento) de aproximadamente 1200 pM o menos. Opcionalmente, el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos. La presente invención también se refiere a usos farmacéuticos de los mismos. La presente invención también se refiere al suministro (tal como administración) de los mismos a pacientes en necesidad de tratamiento de los mismos.

los mismos. La presente invención también se refiere al suministro (tal como administración) de los mismos a pacientes en necesidad de tratamiento de los mismos.

En otra amplia realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 de fórmula (I):

5 (I) Xaa<sub>1</sub>-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa<sub>14</sub>-Phe-Leu-Xaa<sub>17</sub>-His-Ser-Ser-Xaa<sub>21</sub>-Asn-Phe-Gly-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Thr-Xaa<sub>31</sub>-Val-Gly-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Thr-Xaa<sub>37</sub>;

en la que

Xaa<sub>1</sub> está seleccionado independientemente de Ala, Cys, Glu, Gly, His, Arg, Ser y Lys;

Xaa<sub>14</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Glu, His, Asn, Arg, Gly, Ala, Ser, Lys, Thr y Cys;

10 Xaa<sub>17</sub> está seleccionado independientemente de Arg y Val;

Xaa<sub>21</sub> es Pro;

Xaa<sub>25</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ala;

Xaa<sub>26</sub> está seleccionado independientemente de Pro e Ile;

Xaa<sub>27</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Leu;

15 Xaa<sub>28</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;

Xaa<sub>29</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;

Xaa<sub>31</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Asn;

Xaa<sub>34</sub> está seleccionado independientemente de Pro, His, Lys, Arg y Ser

Xaa<sub>35</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Arg, Glu, Lys, His y Asn;

20 Xaa<sub>37</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Tyr;

y donde el extremo C puede opcionalmente derivatizarse.

La presente invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que los comprenden. La presente invención también se refiere a usos farmacéuticos de los mismos. La presente invención también se refiere al suministro (tal como administración) de los mismos a pacientes en necesidad de tratamiento de los mismos.

25 En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21;

en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

30 opcionalmente en la que (b) el polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

opcionalmente en la que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos.

35 En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

40 en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

- (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21,  
 en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y  
 en la que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos.
- 5 En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:
- (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y  
 (b) dicho polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;
- 10 en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y  
 en la que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos.  
 En otra realización, la invención comprende además una composición farmacéutica que comprende el polipéptido anterior.
- 15 En otra realización, la invención comprende además un proceso de preparación de una composición farmacéutica que comprende el polipéptido anterior.  
 En otra realización, la invención comprende además el polipéptido anterior para su uso como un medicamento.  
 Los polipéptidos de la presente invención son ventajosos ya que poseen una elevada selectividad por el receptor de amilina.
- 20 Un ensayo de unión a receptor de amilina humana adecuado para determinar la  $CI_{50}$  se describe en el presente documento. Por ejemplo, véase el Ensayo (V).  
 Además, la Figura 1 presenta datos para los polipéptidos citados. En la tabla de compuestos mostrada en la Figura 1, el término "modificaciones de secuencia" significa modificaciones con respecto a amilina humana.
- 25 En resumen, la Figura 6 a 16 presentan que la calcitonina de salmón tiene afinidades de unión comparables a receptores de amilina y receptores de calcitonina. Así, la calcitonina de salmón media en tanto la disminución en el calcio en plasma (inferior a 1,7 mM) como en la reducción del consumo de alimentos cuando se administran a ratas (dosis 30 nmol/kg). Esto es a diferencia de los polipéptidos de la presente invención, que son compuestos selectivos de amilina mejorados y capaces de reducir el consumo de alimentos con solo una disminución mínima del calcio en plasma (véanse las Figuras 6 a 16).
- 30 En las tablas y la Figura 1: el término "sitio de acilación" significa el sitio de unión del resto de unión a albúmina o conector al polipéptido; el término "extremo N" significa que está unido al grupo alfa-amino del aminoácido del extremo N de la secuencia de polipéptidos; el término "1K" significa que está unido al grupo épsilon-amino de la lisina en la posición 1 de la secuencia; el término "21K" significa que está unido al grupo épsilon-amino de la lisina en la posición 21 de la secuencia de polipéptidos; el término "-1K" significa que está unido al grupo épsilon-amino de la lisina en la posición -1, es decir, adyacente a la posición 1; el término "modificaciones de secuencia" significa modificaciones con respecto a amilina humana.
- 35

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- La **Fig 1/16** presenta una tabla de una serie de polipéptidos según la presente invención.
- La **Fig 2/16** presenta una estructura.
- 40 La **Fig 3/16** presenta una estructura.
- La **Fig 4/16** presenta una estructura.
- La **Fig 5/16** presenta una estructura.
- Fig 6/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XI), el consumo de alimentos monitorizado durante 48 horas después de inyectar el vehículo o el compuesto del Ejemplo 86. El compuesto según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas, el vehículo no.
- 45

**Fig 7/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XI), el consumo de alimentos monitorizado durante 48 horas después de inyectar el vehículo o compuesto del Ejemplo 89 o Ejemplo 106. Los compuestos según la presente invención reducen el consumo de alimentos en ratas, el vehículo no.

5 **Fig 8/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XI), sobre el consumo de alimentos en ratas, consumo de alimentos monitorizado durante 48 horas después de inyectar el vehículo o Ejemplo 109. El compuesto según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas, el vehículo no.

10 **Fig 9/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XI), sobre el consumo de alimentos en ratas, consumo de alimentos monitorizado durante 48 horas después de inyectar el vehículo o Ejemplo 52. El compuesto según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas, el vehículo no.

15 **Fig 10/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XI), sobre el consumo de alimentos en ratas, consumo de alimentos monitorizado durante 48 horas después de inyectar el vehículo o compuesto del Ejemplo 110 o Ejemplo 117. El compuesto según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas, el vehículo no.

20 **Fig 11/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XI), sobre el consumo de alimentos en ratas, consumo de alimentos monitorizado durante 48 horas después de inyectar el vehículo o calcitonina de salmón. La calcitonina reduce el consumo de alimentos en ratas, el vehículo no.

**Fig 12/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XII), niveles de calcio monitorizados durante 24 horas después de inyectar el vehículo o calcitonina de salmón en 3 dosis diferentes. 3 nmol/kg de calcitonina suprime los niveles de calcio, tan eficaz como 30 nmol/kg y 300 nmol/kg de calcitonina con respecto a los niveles de calcio del vehículo.

25 **Fig 13/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XII), niveles de calcio monitorizados durante 24 horas después de inyectar el vehículo o compuesto del Ejemplo 86 en dosis crecientes. Ninguna de la dosis desencadena una supresión notable del nivel de calcio con respecto a los niveles de calcio del vehículo.

30 **Fig 14/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XII), niveles de calcio monitorizados durante 24 horas después de inyectar el vehículo o compuesto del Ejemplo 109 en dosis crecientes o 100 nmol/kg del compuesto del Ejemplo 2. A 3 nmol/kg, el compuesto del Ejemplo 109 no desencadena una supresión notable del nivel de calcio con respecto a los niveles de calcio del vehículo. A 30 nmol/kg, la inyección del compuesto del Ejemplo 109 induce una supresión menor del nivel de calcio con respecto a los niveles de calcio del vehículo, sin embargo no tan eficaz como la calcitonina a la misma concentración (véase la Figura 7/11). A 100 y 300 nmol/kg, el compuesto del Ejemplo 109 induce una supresión más pronunciada del nivel de calcio con respecto a los niveles de calcio del vehículo, que es comparable a la supresión de niveles de calcio observada por la calcitonina a 3 nmol/kg. 100 nmol/kg del compuesto del Ejemplo 2 no desencadenan una supresión notable del nivel de calcio con respecto a los niveles de calcio del vehículo. no desencadenan una supresión notable del nivel de calcio con respecto a los niveles de calcio del vehículo.

40 **Fig 15/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XII), niveles de calcio monitorizados durante 24 horas después de inyectar el vehículo o 30 nmol/kg del compuesto del Ejemplo 51, 89, 110 o 117 o 1000 nmol/kg del compuesto del Ejemplo 89. Ninguno de los compuestos de ejemplo a 30 nmol/kg desencadena una supresión notable del nivel de calcio con respecto a los niveles de calcio del vehículo, 1000 nmol/kg del compuesto del Ejemplo 89 inducen una supresión más pronunciada del nivel de calcio con respecto a los niveles de calcio del vehículo, que es comparable a la supresión de niveles de calcio observada por calcitonina a 3 nmol/kg.

45 **Fig 16/16** Efecto de la administración subcutánea única del compuesto del ejemplo sobre el calcio en plasma en ratas (ENSAYO XII), niveles de calcio monitorizados durante 24 horas después de inyectar el vehículo o compuestos del Ejemplo 52 en dosis crecientes. Ninguna de la dosis desencadena una supresión notable del nivel de calcio con respecto a los niveles de calcio del vehículo.

## DEFINICIONES

55 El término "**amilina humana**", como se usa en el presente documento, se refiere al polipéptido amilina humana que tiene la secuencia como se representa en SEQ ID NO: 1. El término incluye, pero no se limita a, una hormona polipeptídica humana de 37 aminoácidos denominada amilina, que en la naturaleza es co-secretada con la insulina de células  $\beta$  del páncreas. La amilina humana tiene la siguiente secuencia de aminoácidos primaria:

Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr (SEQ ID NO: 1)

La amilina humana tiene un puente disulfuro entre los dos restos de Cys y un grupo amida en el extremo C. Esta estructura se muestra a continuación y también en la Figura 2.



5

En el presente documento, SEQ ID NO: 1 y amilina humana pueden usarse indistintamente.

El término "**péptido de amilina**", "**polipéptido de amilina**" o "**proteína de amilina**", como se usan en el presente documento, se refieren a una amilina humana, un análogo de amilina o y/o un derivado de amilina. Los términos "**péptido**", "**polipéptido**" o "**proteína**" usados en el presente documento son con referencia a amilina, a menos que se indique diferente. El término "**análogo de amilina**", como se usa en el presente documento, se refiere a una variante de SEQ ID NO: 1.

Por ejemplo, dichas variantes incluyen, pero no se limitan a, una o más sustituciones y/o una o más deleciones y/o una o más adiciones de uno cualquiera de los restos de aminoácidos para cualquier aminoácido natural o no natural, aminoácidos sintéticos o peptidomiméticos y/o la unión de un sustituyente a uno cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales, aminoácidos sintéticos o peptidomiméticos en cualquier posición disponible. En caso de una unión de un sustituyente a uno cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales, aminoácidos sintéticos o peptidomiméticos en cualquier posición disponible en el análogo de amilina o péptido como se ha definido anteriormente, el polipéptido de amilina resultante puede entonces también denominarse en el presente documento "**un derivado de amilina**", "**un derivado según la presente invención**", "**derivado de amilina**" o "**derivado de un péptido**".

La variante puede tener el mismo número de restos de aminoácidos que la amilina humana (es decir, 37). Alternativamente, la variante puede comprender más restos de aminoácidos que la amilina humana. En algunas realizaciones, la variante tiene el mismo número de restos de aminoácidos que la amilina humana (es decir, 37). En algunas realizaciones, la variante incluye sustituciones de uno cualquiera de los restos de aminoácidos por cualquier aminoácido natural o no natural, aminoácido sintético o peptidomimético y/o la unión de un sustituyente a uno cualquiera de los aminoácidos naturales o no naturales, aminoácidos sintéticos o peptidomiméticos en cualquier posición disponible.

Si el análogo contiene bien más de 37 restos de aminoácidos o bien menos de 37 restos de aminoácidos, entonces el experto puede todavía alinear esa secuencia con la secuencia de amilina humana (SEQ ID No. 1) para determinar el número de colocación del resto de aminoácido respectivo correspondiente. Un programa de alineamiento adecuado es "Needle", que es un alineamiento de Needleman-Wunsch. El algoritmo para este programa de alineamiento se describe en Needleman, S.B. y Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453.

El polipéptido puede comprender una o más sustituciones de aminoácidos. Por lo tanto, para algunas realizaciones, el número de sustituciones de aminoácidos en el análogo de amilina puede ser al menos uno. Preferentemente, el número de sustituciones de amino es entre una y quince, más preferentemente entre una y doce, más preferentemente todavía entre una y nueve, más preferentemente todavía entre una y cinco.

El polipéptido puede comprender uno o más sustituyentes en uno o más de los restos de aminoácidos. El término "**derivado de amilina**", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido de amilina (que incluye amilina humana y análogos de amilina como se han definido anteriormente), que comprende uno o más sustituyentes en uno o más de los restos de aminoácidos.

El término "**sustituyente**", como se usa en el presente documento, significa cualquier resto adecuado unido, en particular covalentemente unido, a un resto de aminoácido, en particular a cualquier posición disponible en un resto de aminoácido. Normalmente, el resto adecuado es un resto químico.

Para algunas realizaciones, el sustituyente comprende un conector.

Para algunas realizaciones, el polipéptido tiene un sustituyente en un resto de aminoácido, resto de aminoácido que es o bien el resto de aminoácido en el resto del extremo N o el resto de aminoácido es una lisina.

Para algunas realizaciones, el polipéptido tiene un sustituyente en el resto de aminoácido del extremo N unido mediante el grupo  $\alpha$ -amino del resto de aminoácido del extremo N.

Para algunas realizaciones, el resto de aminoácido del extremo N es lisina y el polipéptido tiene un sustituyente en el resto de aminoácido del extremo N unido mediante el grupo  $\epsilon$ -amino del resto de amino de lisina.

Para algunas realizaciones, el polipéptido se extiende mediante la adición de un resto de lisina en el extremo N y el polipéptido tiene un sustituyente en el resto de aminoácido del extremo N unido mediante el grupo  $\epsilon$ -amino del resto de amino de lisina.

5 Para algunas realizaciones, el polipéptido se extiende mediante la adición de un resto de aminoácido en el extremo N y el polipéptido tiene un sustituyente en el resto de aminoácido del extremo N unido mediante el grupo  $\alpha$ -amino del resto de aminoácido del extremo N.

Para algunas realizaciones, la sustitución por acilación en el grupo épsilon-amino de Lys1 frente al grupo alfa-amino conduce sorprendentemente a una mejora en la selectividad, tal como a niveles de aproximadamente 1,5 a 5 veces.

10 En la secuencia de numeración de SEQ ID NO: 1, y según la práctica establecida en la materia, al resto de aminoácido en el extremo N (Lys) se asigna el NO: 1 y restos de aminoácidos posteriores están numerados consecutivamente, terminando en el extremo C con la tirosina asignada al NO: 37. Por tanto, generalmente, cualquier referencia en el presente documento al número de posición de un resto de aminoácido proporciona su localización en una secuencia de 37 aminoácidos; siendo dicha secuencia de 37 aminoácidos un análogo de amilina humana. Por ejemplo, una referencia a un análogo modificado en la posición 21 se refiere a un análogo en el que se ha modificado el 21º resto de amino de los 37 aminoácidos en el análogo.

15 En otras palabras, la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo proporciona la posición de cada análogo con respecto a una secuencia de 37 aminoácidos, siendo la numeración consecutiva y ascendente en la dirección del extremo N al extremo C.

20 Los análogos pueden describirse por referencia al número del resto de aminoácido en la amilina humana que se modifica, es decir, por su posición, y la naturaleza de la modificación. Lo siguiente son ejemplos no limitantes de la nomenclatura de análogos apropiada.

Por ejemplo:

Amilina humana Pro21 designa un análogo de amilina humana en el que la modificación de amilina humana es Asn en la posición 21 que ha sido sustituida con Pro.

25 Amilina humana Pro21 designa un análogo de amilina humana en el que la modificación de amilina humana es Asn en la posición 21 de la secuencia de amilina humana (SEQ ID NO 1) que ha sido sustituida con Pro.

Amilina humana Pro21Pro27 designa un análogo de amilina humana en el que las modificaciones de amilina humana son aquellas de Asn en la posición 21 y Leu en la posición 27 que han sido ambas sustituidas con Pro.

30 Amilina humana Pro21Pro27 designa un análogo de amilina humana en el que las modificaciones de amilina humana son aquellas de Asn en la posición 21 de la secuencia de amilina humana (SEQ ID NO 1) y Leu en la posición 27 que han sido ambas sustituidas con Pro.

Como es evidente de los ejemplos anteriores, los restos de aminoácidos pueden identificarse por su nombre completo, su código de una letra y/o su código de tres letras. Estas tres formas son completamente equivalentes.

35 Las expresiones "**de acuerdo con**", "**se corresponde con**", "**una posición equivalente a**" o "**posición correspondiente**" pueden usarse para caracterizar el sitio de modificación en un análogo de amilina humana por referencia a SEQ ID NO: 1. Posiciones equivalentes o correspondientes son fácilmente deducidas, por ejemplo, por simple escritura y observando cuidadosamente; y/o puede usarse un programa de alineamiento de proteínas o polipéptidos estándar, tal como "Needle" que es un alineamiento de Needleman-Wunsch. El algoritmo se describe en Needleman, S.B. y Wunsch, C.D., (1970), Journal of Molecular Biology, 48: 443-453, y programa de alineamiento por Myers y W. Miller en "Optimal Alignments in Linear Space" CABIOS (computer applications in the biosciences) (1988) 4:11-17. Para el alineamiento, pueden usarse la matriz de puntuación por defecto BLOSUM62 y la matriz de identidad por defecto, y la penalización para el primer resto en un hueco puede ser establecida a -10 y las penalizaciones para restos adicionales en un hueco a -0,5.

45 Cuando se usa en el presente documento, el término "**aminoácido natural**", es un aminoácido (con los códigos de tres letras y códigos de una letra usuales entre paréntesis) seleccionado del grupo que consiste en: Glicina (Gly y G), prolina (Pro y P), alanina (Ala y A), valina (Val y V), leucina (Leu y L), isoleucina (Ile y I), metionina (Met y M), cisteína (Cys y C), fenilalanina (Phe y F), tirosina (Tyr y Y), triptófano (Trp y W), histidina (His y H), lisina (Lys y K), arginina (Arg y R), glutamina (Gln y Q), asparagina (Asn y N), ácido glutámico (Glu y E), ácido aspártico (Asp y D), serina (Ser y S) y treonina (Thr y T). Si, debido a errores de mecanografía, hay desviaciones de los códigos comúnmente usados, se aplican los códigos comúnmente usados. Los aminoácidos presentes en los polipéptidos de la presente invención son, preferentemente, aminoácidos que pueden ser codificados por un ácido nucleico.

50 Como se usa en el presente documento, el término "**hidrocarbilo**" se refiere a un grupo que comprende al menos carbono e hidrógeno que puede comprender opcionalmente uno o varios de otros sustituyentes adecuados. Ejemplos de tales sustituyentes pueden incluir hidroxilo, alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino,



aminoalquilo o un grupo cíclico. Además de la posibilidad de que los sustituyentes sean un grupo cíclico, una combinación de sustituyentes puede formar un grupo cíclico. Si el grupo hidrocarbilo comprende más de un átomo de carbono, entonces aquellos átomos de carbono no necesitan unirse necesariamente entre sí. Por ejemplo, al menos dos de los átomos de carbono pueden estar unidos mediante un átomo o grupo adecuado. Así, el grupo hidrocarbilo puede contener heteroátomos. Heteroátomos adecuados serán evidentes para aquellos expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, azufre, nitrógeno, oxígeno, fósforo y silicio. En una realización, el grupo hidrocarbilo está seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo cicloalquilo, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales sustituyentes pueden incluir hidroxilo, alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "**alquilo**" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como ramificados saturados que pueden estar sustituidos (mono- o poli-) o sin sustituir. Preferentemente, el grupo alquilo es un grupo alquilo C<sub>1-20</sub>, más preferentemente un C<sub>1-15</sub>, más preferentemente todavía un grupo alquilo C<sub>1-10</sub>, más preferentemente todavía un grupo alquilo C<sub>1-8</sub>, más preferentemente todavía un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>. Grupos alquilo particularmente preferidos incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "**cicloalquilo**" se refiere a un grupo alquilo cíclico que puede estar sustituido (mono- o poli-) o sin sustituir. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "**alqueno**" se refiere a una cadena de carbono que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que puede estar ramificada o sin ramificar, y sustituida (mono- o poli-) o sin sustituir. Preferentemente, el grupo alqueno es un grupo alqueno C<sub>2-20</sub>, más preferentemente un grupo alqueno C<sub>2-15</sub>, más preferentemente todavía un grupo alqueno C<sub>2-10</sub>, más preferentemente todavía un grupo alqueno C<sub>2-8</sub>, o más preferentemente todavía un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "**alquino**" se refiere a una cadena de carbono que contiene uno o más triples enlaces carbono-carbono, que puede estar ramificada o sin ramificar, y sustituida (mono- o poli-) o sin sustituir. Preferentemente, el grupo alquino es un grupo alquino C<sub>2-20</sub>, más preferentemente un grupo alquino C<sub>2-15</sub>, más preferentemente todavía un grupo alquino C<sub>2-10</sub>, más preferentemente todavía un grupo alquino C<sub>2-8</sub>, o más preferentemente todavía un grupo alquino C<sub>2-6</sub>. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "**arilo**" se refiere a un grupo aromático C<sub>6-10</sub> que puede estar sustituido (mono- o poli-) o sin sustituir. Ejemplos típicos incluyen fenilo y naftilo, etc. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

Como se usa en el presente documento, el término "**heteroarilo**" se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente que contiene uno o más heteroátomos. Heteroátomos adecuados serán evidentes para aquellos expertos en la materia e incluyen, por ejemplo, azufre, nitrógeno, oxígeno, fósforo y silicio. Sustituyentes adecuados incluyen, por ejemplo, hidroxilo, alquilo, halógeno, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, o un grupo cicloalquilo.

El término "**conector**", como se usa en el presente documento, incluye sustituyentes adecuados que pueden unir un resto, tal como un resto químico, con el polipéptido, tal como el esqueleto de polipéptido. Así, el conector y el resto químico llegar a ser un sustituyente juntos. El resto unido al conector puede ser cualquier resto adecuado. Ejemplos incluyen un resto de unión a albúmina, -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-COOH, donde s es un número entero de 12 a 20. Otros ejemplos incluyen restos de unión a albúmina tales como -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-CH<sub>3</sub>, donde s es un número entero de 12 a 20, restos sulfónicos tales como -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-SO<sub>3</sub>H, donde s es un número entero de 12 a 20, y tetrazoles tales como -(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-CN<sub>4</sub>H donde s es un número entero de 12 a 20.

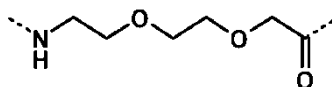
En una realización, el resto unido al conector es un resto de unión a albúmina.

Por ejemplo, el conector puede comprender uno o dos aminoácidos que en un extremo se unen al resto - tal como un resto de unión a albúmina - y en el otro extremo se unen a cualquier posición disponible en el esqueleto de polipéptido.

En algunas realizaciones, el conector proporciona un puente o enlace entre un grupo amino en el esqueleto de polipéptido y un grupo acilo en el resto - tal como un resto de unión a albúmina. El conector puede unirse a, o cerca de, el resto de aminoácido del extremo N. Preferentemente, el conector se une al aminoácido en la posición 1 del análogo de amilina.

Otro ejemplo de un conector es una combinación de al menos un aminoácido y una amina.

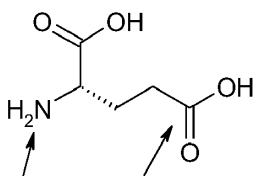
En una realización, preferentemente la amina es el grupo OEG, en el que la fórmula de OEG se muestra a continuación:



5 Para algunas realizaciones, preferentemente el conector está seleccionado del grupo que consiste en  $\gamma$ Glu,  $\gamma$ Glu- $\gamma$ Glu,  $\gamma$ Glu- $\gamma$ Glu- $\gamma$ Glu,  $\gamma$ Glu- $\gamma$ Glu- $\gamma$ Glu- $\gamma$ Glu, Glu, Glu-Glu, Glu- $\gamma$ Glu, Glu-Arg, Glu-Glu-Arg, His, His-His, His- $\gamma$ Glu, His-His- $\gamma$ Glu, Gly, Gly- $\gamma$ Glu, Ser, Ser- $\gamma$ Glu, D-Arg-D-Arg, Arg, Arg-Arg, Arg-Arg- $\gamma$ Glu, Ser-Ser-, Gly-Ser-Ser, Ser-Ser-, Gly-Ser-Ser- $\gamma$ Glu, Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly y Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly- $\gamma$ Glu,  $\gamma$ Glu-OEG,  $\gamma$ Glu-2xOEG y OEG, preferentemente el conector está seleccionado de  $\gamma$ Glu,  $\gamma$ Glu- $\gamma$ Glu,  $\gamma$ Glu-OEG,  $\gamma$ Glu-2xOEG y OEG, más preferentemente el conector es  $\gamma$ Glu- $\gamma$ Glu.

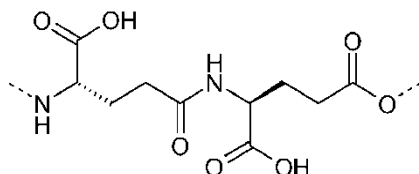
10 El conector puede contribuir a y/o potenciar el efecto de unión del resto (por ejemplo, el resto de unión a albúmina), por ejemplo, un conector que comprende  $\gamma$ Glu puede potenciar el efecto de unión a albúmina del polipéptido.

Usando el término " $\gamma$ Glu" o "**gGlu**" o "**gammaGlu**" o "**gamma-L-Glu**" se indica un aminoácido con la siguiente estructura (también mostrada en la Figura 3):

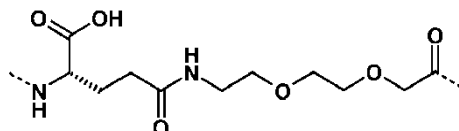


el grupo  $\alpha$ -nitrógeno y  $\gamma$ -carboxi forman los enlaces amida con los dos restos vecinos

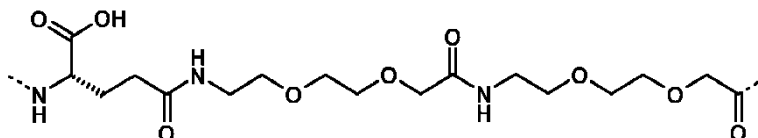
15 Usando el término " $\gamma$ Glu- $\gamma$ Glu" se indica un resto con la siguiente estructura:



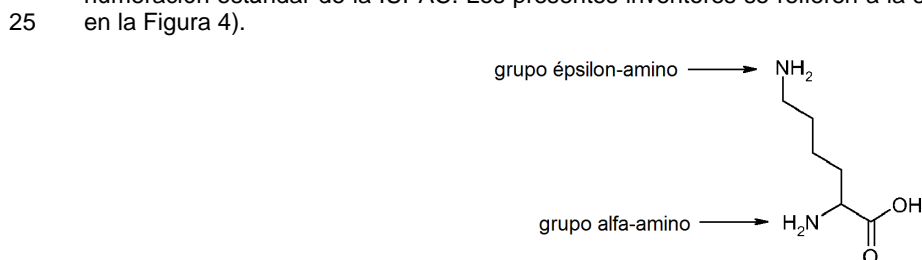
Usando el término " $\gamma$ Glu-OEG" se indica un resto con la siguiente estructura:



Usando el término " $\gamma$ Glu-OEG-OEG" se indica un resto con la siguiente estructura:



20 El término "**grupo épsilon-amino**" o "**grupo  $\epsilon$ -amino**", usados en el presente documento en relación con lisina, se refiere al grupo amino en la posición 6, usando los convenios de numeración estándar de la IUPAC. El término "**grupo alfa-amino**" o "**grupo  $\alpha$ -amino**" se refiere al grupo amino en la posición 2, usando los convenios de numeración estándar de la IUPAC. Los presentes inventores se refieren a la siguiente estructura (también mostrada en la Figura 4).



El término "**resto de unión a albúmina**", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier grupo químico capaz de unirse a albúmina, es decir, tiene afinidad de unión por la albúmina. En una realización, el resto de unión a albúmina es un grupo acilo.

En algunas realizaciones, preferentemente el resto de unión a albúmina es un grupo acilo seleccionado de:

- 5 (a)  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_r\text{CO}-$ , en la que  $r$  es un número entero de 12 a 20;  
 (b)  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_s\text{CO}-$ , en la que  $s$  es un número entero de 12 a 22.

La "**afinidad de unión por albúmina**" puede determinarse por varios métodos conocidos dentro de la materia. En un método, el compuesto que va a medirse se radiomarca con, por ejemplo,  $^{125}\text{I}$  o  $^3\text{H}$  y se incuba con albúmina inmovilizada (Kurtzhals et al., Biochem. J., 312, 725-731 (1995)). Se calcula la unión del compuesto con respecto a un patrón. En otro método, se radiomarca un compuesto relacionado y su unión a la albúmina inmovilizada sobre, por ejemplo, perlas de SPA compete por una serie de diluciones del compuesto que va a medirse. El valor de  $\text{CE}_{50}$  para la competición es una medida de la afinidad del compuesto. En un tercer método, la afinidad por receptor o potencia de un compuesto se mide a diferentes concentraciones de albúmina, y el desplazamiento en la afinidad relativa o potencia del compuesto en función de la concentración de albúmina refleja su afinidad por la albúmina.

15 Los polipéptidos de la presente invención presentan buena potencia. El término "**potencia**" se usa para describir el efecto de un compuesto dado en ensayos donde se ha establecido una relación sigmoide entre el logaritmo de concentración y el efecto de un compuesto. Además, la respuesta debe ser variable del 0 al 100 %. La CE (concentración eficaz) $_{50}$  puede usarse para describir la concentración de un compuesto dado que da una respuesta del 50 % en el ensayo, tal como en el ensayo funcional.

20 Los polipéptidos de la presente invención presentan buena actividad. El término "**actividad**" se refiere a la capacidad para reducir el apetito y/o aumentar la saciedad. La actividad puede medirse por la capacidad para reducir el apetito como se describe, por ejemplo, en el ensayo (I) en el presente documento.

Los polipéptidos de la presente invención presentan buena estabilidad física. El término "**estabilidad física**" de un polipéptido según la invención, o una formulación del mismo, se refiere a la tendencia del polipéptido a no formar agregados biológicamente inactivos y/o insolubles como resultado de la exposición a tensiones termo-mecánicas y/o interacción con interfases y superficies que son desestabilizantes, tales como superficies e interfases hidrófobas. La estabilidad física de las formulaciones acuosas de polipéptido puede evaluarse por medio de inspección visual, ensayo de fibrilación de ThT (algunas veces denominado un ensayo de fibrilogénesis de ThT) y/o mediciones de turbidez como se describen en cualquier parte en el presente documento. La inspección visual de formulaciones se realiza en una luz enfocada nítida con un fondo oscuro. La turbidez de la formulación se caracteriza por una puntuación visual que clasifica el grado de turbidez, por ejemplo, en una escala de 0 a 3 (una formulación que no muestra turbidez se corresponde con una puntuación visual 0, y una formulación que muestra turbidez visual a la luz del día se corresponde con la puntuación visual 3). Una formulación se clasifica como inestable física con respecto a la agregación de proteína cuando muestra turbidez visual a la luz del día. Alternativamente, la turbidez de la formulación puede evaluarse por mediciones de turbidez simples muy conocidas para el experto.

Los polipéptidos de la presente invención presentan buena estabilidad química. El término "**estabilidad química**" de un polipéptido según la invención o de una formulación del mismo se refiere a ningún cambio covalente químico en la estructura de polipéptido, evitándose así la formación de productos de degradación química con posiblemente menos potencia y/o posiblemente elevadas propiedades inmunogénicas en comparación con la estructura de polipéptido original (nativa). Pueden formarse diversos productos de degradación química dependiendo del tipo y la naturaleza del polipéptido original y el entorno al que el polipéptido se expone. La eliminación de degradación química puede lo más probablemente no ser completamente evitada y cantidades crecientes de productos de degradación química son frecuentemente observados durante el almacenamiento y uso de las formulaciones de polipéptido como es muy sabido por el experto en la materia. La mayoría de los polipéptidos tienen tendencia a desamidación, un proceso en el que el grupo amida de cadena lateral en los restos de glutaminilo o asparaginilo se hidroliza para formar un ácido carboxílico libre. Otras vías de degradación implican la formación de productos de transformación de alto peso molecular donde dos o más moléculas de polipéptido se unen covalentemente entre sí mediante transamidación y/o interacciones de disulfuro que conducen a la formación de productos de degradación de dímero, oligómero y polímero covalentemente unidos (Stability of Protein Pharmaceuticals, Ahern. T.J. & Manning M.C., Plenum Press, New York 1992). La oxidación (de, por ejemplo, restos de metionina) puede mencionarse como otra variante de degradación química. La estabilidad química de la formulación de polipéptido puede evaluarse midiendo la cantidad de los productos de degradación química en diversos momentos de tiempo después de la exposición a diferentes condiciones medioambientales (la formación de productos de degradación puede ser frecuentemente acelerada por, por ejemplo, aumentando temperatura). La cantidad de cada producto de degradación individual se determina frecuentemente por separación de los productos de degradación dependiendo del tamaño de molécula y/o la carga usando diversas técnicas de cromatografía (por ejemplo, SEC-HPLC y/o RP-HPLC).

El término "**formulación estabilizada**" se refiere a una formulación con elevada estabilidad física, elevada estabilidad química o elevada estabilidad física y química en comparación con una disolución acuosa del polipéptido.

## **DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

### **Realizaciones generales**

- 5 En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:
- (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21;
- en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;
- 10 opcionalmente en la que (b) el polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;
- opcionalmente en la que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos.
- 15 En una realización específica, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:
- (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y
- (b) dicho polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;
- 20 en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.
- En otra realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:
- (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y
- (b) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; y
- 25 (c) opcionalmente en la que dicho polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;
- en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.
- 30 En otra realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:
- (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y
- (b) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; y
- (c) dicho análogo comprende un resto de arginina en la posición 17; y
- 35 (d) opcionalmente en la que dicho polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;
- en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.
- En otra realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:
- 40 (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y
- (b) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; y
- (c) dicho análogo comprende un resto de arginina en la posición 17; y
- (d) dicho análogo comprende un resto de ácido aspártico en la posición 14; y

(e) opcionalmente en la que dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

5 En otra realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; y

(c) dicho análogo comprende un resto de arginina en la posición 17; y

10 (d) dicho análogo comprende un resto de ácido aspártico en la posición 14; y

(e) dicho análogo comprende un resto de arginina en la posición 35; y

(f) opcionalmente en la que dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

15 en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En otra realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 de fórmula (I):

(I) Xaa<sub>1</sub>-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa<sub>14</sub>-Phe-Leu-Xaa<sub>17</sub>-His-Ser-Ser-Xaa<sub>21</sub>-Asn-Phe-Gly-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Thr-Xaa<sub>31</sub>-Val-Gly-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Thr-Xaa<sub>37</sub>;

20 en la que

Xaa<sub>1</sub> está seleccionado independientemente de Ala, Cys, Glu, Gly, His, Arg, Ser y Lys;

Xaa<sub>14</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Glu, His, Asn, Arg, Gly, Ala, Ser, Lys, Thr y Cys;

Xaa<sub>17</sub> está seleccionado independientemente de Arg y Val;

Xaa<sub>21</sub> es Pro;

25 Xaa<sub>25</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ala;

Xaa<sub>26</sub> está seleccionado independientemente de Pro e Ile;

Xaa<sub>27</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Leu;

Xaa<sub>28</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;

Xaa<sub>29</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;

30 Xaa<sub>31</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Asn;

Xaa<sub>34</sub> está seleccionado independientemente de Pro, His, Lys, Arg y Ser

Xaa<sub>35</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Arg, Glu, Lys, His y Asn;

Xaa<sub>37</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Tyr;

y donde el extremo C puede opcionalmente derivatizarse;

35 y en la que dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos.

En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21;

40 en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

opcionalmente en la que (b) el polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

opcionalmente en la que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos.

5 En una realización específica, la presente invención se refiere a un polipéptido que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

10 en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En otra realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; y

15 (c) opcionalmente en la que dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En otra realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

20 (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; y

(c) dicho análogo comprende un resto de arginina en la posición 17; y

(d) opcionalmente en la que dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

25 en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En otra realización, la presente invención se refiere a un que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; y

30 (c) dicho análogo comprende un resto de arginina en la posición 17; y

(d) dicho análogo comprende un resto de ácido aspártico en la posición 14; y

(e) opcionalmente en la que dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

35 en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En otra realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; y

(c) dicho análogo comprende un resto de arginina en la posición 17; y

40 (d) dicho análogo comprende un resto de ácido aspártico en la posición 14; y

(e) dicho análogo comprende un resto de arginina en la posición 35; y

(f) opcionalmente en la que dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

- 5 En otra realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que es un análogo de SEQ ID NO: 1 de fórmula (I):

(I) Xaa<sub>1</sub>-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa<sub>14</sub>-Phe-Leu-Xaa<sub>17</sub>-His-Ser-Ser-Xaa<sub>21</sub>-Asn-Phe-Gly-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Thr-Xaa<sub>31</sub>-Val-Gly-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Thr-Xaa<sub>37</sub>;

en la que

- 10 Xaa<sub>1</sub> está seleccionado independientemente de Ala, Cys, Glu, Gly, His, Arg, Ser y Lys;  
 Xaa<sub>14</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Glu, His, Asn, Arg, Gly, Ala, Ser, Lys, Thr y Cys;  
 Xaa<sub>17</sub> está seleccionado independientemente de Arg y Val;  
 Xaa<sub>21</sub> es Pro;  
 Xaa<sub>25</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ala;
- 15 Xaa<sub>26</sub> está seleccionado independientemente de Pro e Ile;  
 Xaa<sub>27</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Leu;  
 Xaa<sub>28</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;  
 Xaa<sub>29</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;  
 Xaa<sub>31</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Asn;
- 20 Xaa<sub>34</sub> está seleccionado independientemente de Pro, His, Lys, Arg y Ser  
 Xaa<sub>35</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Arg, Glu, Lys, His y Asn;  
 Xaa<sub>37</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Tyr;
- y donde el extremo C puede opcionalmente derivatizarse;

- 25 y en la que dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos.

#### **Algunas ventajas**

Los polipéptidos de la presente invención presentan estabilidad física mejorada.

Los polipéptidos de la presente invención poseen selectividad mejorada por receptores de amilina con respecto a receptores de calcitonina.

- 30 Los polipéptidos de la presente invención poseen selectividad mejorada por receptores de amilina humana con respecto a receptores de calcitonina humana.

#### **Algunas realizaciones preferidas**

Se presenta en el presente documento un ensayo de unión a receptor de amilina humana adecuado para determinar  $Cl_{50}$ .

- 35 En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro y Xaa<sub>27</sub> es Pro. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>27</sub> es Pro y Xaa<sub>17</sub> es Arg. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>27</sub> es Pro, Xaa<sub>17</sub> es Arg y Xaa<sub>14</sub> es Asp. En una realización preferida, Xaa<sub>27</sub> es Pro, Xaa<sub>17</sub> es Arg, Xaa<sub>14</sub> es Asp y Xaa<sub>35</sub> es Arg. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>27</sub> es Pro, Xaa<sub>17</sub> es Arg, Xaa<sub>14</sub> es Asp y Xaa<sub>35</sub> es Arg. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>27</sub> es Pro, Xaa<sub>17</sub> es Arg y Xaa<sub>34</sub> es His. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>27</sub> es Pro, Xaa<sub>17</sub> es Arg, Xaa<sub>14</sub> es Glu y Xaa<sub>35</sub> es Arg. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>27</sub> es Pro, Xaa<sub>17</sub> es Arg, Xaa<sub>14</sub> es Glu, Xaa<sub>34</sub> es Pro y Xaa<sub>35</sub> es Glu. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>27</sub> es Pro, Xaa<sub>17</sub> es Arg, Xaa<sub>14</sub> es Glu, Xaa<sub>34</sub> es Pro y Xaa<sub>35</sub> es His. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro.
- 40

En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro y Xaa<sub>27</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>27</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro y Xaa<sub>17</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>27</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg y Xaa<sub>14</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Asp. En una realización preferida, Xaa<sub>27</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>17</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg, Xaa<sub>14</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Asp y Xaa<sub>35</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>27</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>17</sub> es en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) Arg, Xaa<sub>14</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Asp y Xaa<sub>35</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>27</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>17</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg y Xaa<sub>34</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es His. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>27</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>17</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg, Xaa<sub>14</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Glu y Xaa<sub>35</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>27</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg, Xaa<sub>14</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Glu, Xaa<sub>34</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro y Xaa<sub>35</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Glu. En una realización preferida, Xaa<sub>21</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>27</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro, Xaa<sub>17</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Arg, Xaa<sub>14</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Glu, Xaa<sub>34</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es Pro y Xaa<sub>35</sub> en un polipéptido según la presente invención y fórmula (I) es His. En una realización, el extremo C puede ser derivatizado. En una realización, el extremo C de un péptido de amilina según la presente invención puede ser derivatizado. El término "derivatizado", como se usa en el presente documento, significa que un sustituyente está unido a un aminoácido en dicha amilina humana, análogo de amilina o péptido de amilina como se definió previamente. Así, cuando el extremo C de un péptido de amilina está derivatizado, se indica que un sustituyente está unido a este extremo C de péptidos de amilina.

En una realización, el extremo C está derivatizado con una amida de fórmula (II):



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente de H y alquilo. Preferentemente, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos H.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención pueden tener un sustituyente unido a cualquier posición disponible en uno o más de los restos de aminoácidos. Ejemplos de sustituyentes incluyen restos químicos directamente unidos a uno o más de los restos de aminoácidos, o restos químicos indirectamente unidos a uno o más de los restos de aminoácidos por medio de un conector. Puntos de unión disponibles serán conocidos para el experto. Ejemplos de puntos de unión disponibles incluyen el extremo N del polipéptido, el extremo C del polipéptido, un grupo épsilon-amino de un resto de lisina, el grupo hidroxilo de un resto de serina, tirosina o treonina, el grupo amida de un resto de asparagina o de glutamina, el grupo carboxilo de un resto de ácido aspártico o ácido glutámico, el grupo tiol de un resto de cisteína. Preferentemente, el sustituyente está unido al extremo N del polipéptido, o el grupo épsilon-amino de un resto de lisina.

El término "acilación" o "acilado", cuando se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente que está unido por formación de un enlace amida entre un grupo amino en el péptido/análogo y un ácido carboxílico en el sustituyente.

Para algunas realizaciones, los presentes inventores han encontrado que la acilación en el grupo épsilon-amino de Lys1 frente al grupo alfa-amino conduce sorprendentemente a una mejora en la selectividad de aproximadamente 1,5 a 5 veces. Para ilustrar esto, pueden compararse pares de análogos con secuencias de polipéptidos idénticas pero posición de acilación diferente. Por ejemplo, los presentes inventores se refieren a cualquiera de: compuesto 18 frente al compuesto 128, compuesto 16 frente al compuesto 51, compuesto 8 frente al compuesto 12, compuesto 21 frente al compuesto 48, compuesto 39 frente al compuesto 79, compuesto 71 frente al compuesto 76.

En otra realización, el sustituyente está unido al grupo amino del extremo N del polipéptido en el que el resto de aminoácido del extremo N se corresponde con la posición 1 del análogo de SEQ ID NO: 1.

En otra realización, el sustituyente está unido al grupo épsilon-amino de un resto de lisina en la posición 1 del análogo de SEQ ID NO: 1.



En una realización, el sustituyente está seleccionado de un grupo sustituyente de hidrocarbilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno. Ejemplos de átomos de halógeno adecuados incluyen F, Cl, Br y I. Preferentemente, el sustituyente es un grupo sustituyente de hidrocarbilo.

En otra realización, el grupo sustituyente de hidrocarbilo es un grupo alquilo, o un grupo de fórmula (III):



en la que

L es un conector;

n = 0 o 1

Y es un resto químico - tal como un resto de unión a albúmina.

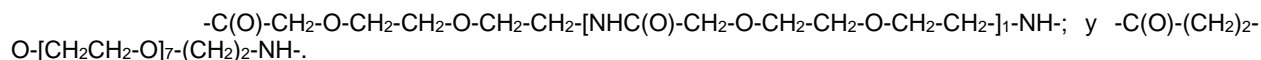
10 En una realización, el conector comprende 1 a 10 aminoácidos. El conector puede comprender además aminas.

Ejemplos de aminas adecuadas incluyen:

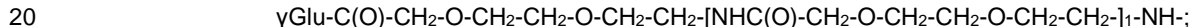


en la que l, m, n, y p son independientemente 1-7, y q es 0-5.

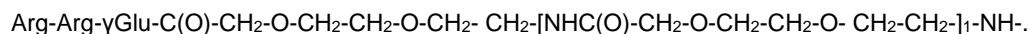
Por ejemplo, el conector puede comprender una amina seleccionada de:



En otra realización, el conector es una combinación de restos de aminoácidos y las aminas anteriormente mencionadas, por ejemplo:



o



En algunas realizaciones, n = 1 y L está seleccionado del grupo que consiste en  $\gamma\text{Glu}$ ,  $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\text{Glu}$ ,  $\text{Glu-Glu}$ ,  $\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\text{Glu-Arg}$ ,  $\text{Glu-Glu-Arg}$ ,  $\text{His}$ ,  $\text{His-His}$ ,  $\text{His-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\text{His-His-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\text{Gly}$ ,  $\text{Gly-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\text{Ser}$ ,  $\text{Ser-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\text{D-Arg-D-Arg}$ ,  $\text{Arg}$ ,  $\text{Arg-Arg}$ ,  $\text{Arg-Arg-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\text{Ser-Ser}$ ,  $\text{-Gly-Ser-Ser}$ ,  $\text{Ser-Ser}$ ,  $\text{-Gly-Ser-Ser-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\text{Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly}$  y  $\text{Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\gamma\text{Glu-OEG}$ ,  $\gamma\text{Glu-OEG-OEG}$  y  $\text{OEG}$ .

En algunas realizaciones, n = 1 y L está seleccionado de  $\gamma\text{Glu}$ ,  $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$ ,  $\gamma\text{Glu-OEG}$ ,  $\gamma\text{Glu-OEG-OEG}$  y  $\text{OEG}$ , más preferentemente el conector es  $\gamma\text{Glu-}\gamma\text{Glu}$ .

30 En otra realización n = 0; por consiguiente, no hay conector entre los restos de aminoácidos del esqueleto de polipéptido y el resto químico, Y, es decir, Y está unido a una posición disponible en el esqueleto de polipéptido.

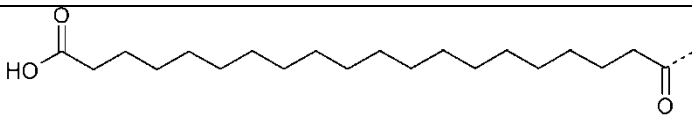
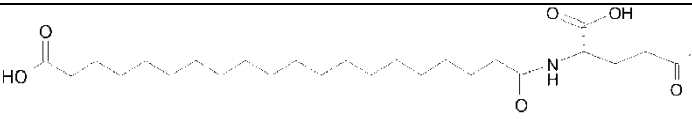
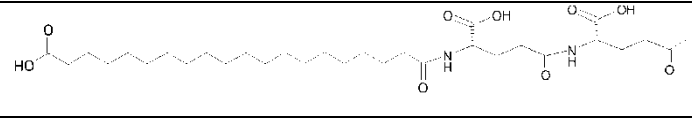
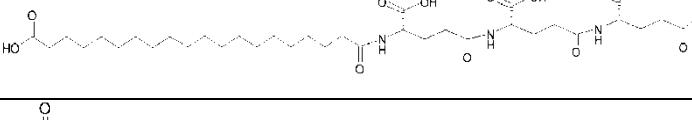
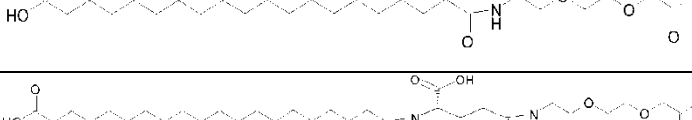
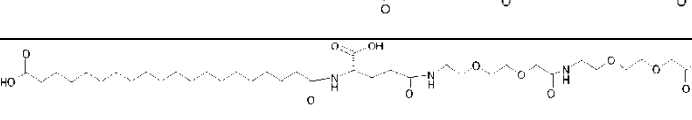

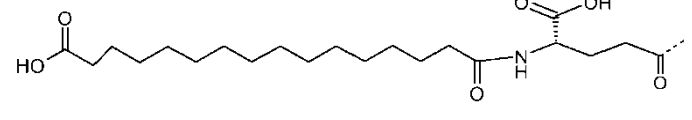
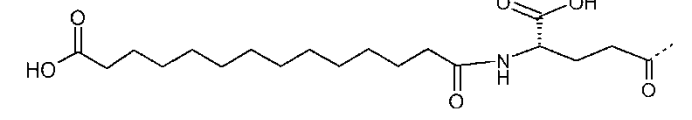
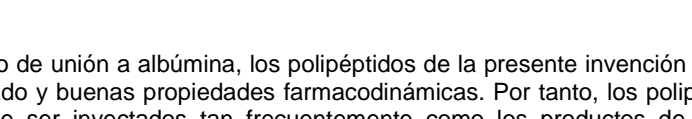
En una realización, Y es un resto de unión a albúmina.

En una realización, el resto de unión a albúmina es un grupo acilo.

Preferentemente, el resto de unión a albúmina es  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_s\text{CO-}$ , en la que s es un número entero de 12 a 22. Más preferentemente, s es un número entero de 12 a 18. Más preferentemente, s es 16 a 18. Más preferentemente, s es 18.

35 En otra realización, el grupo sustituyente y/o grupo de fórmula (III) está seleccionado de los siguientes grupos presentados en la Tabla 1.

**Tabla 1**

Abreviatura	Sustituyente
diácido C20	
diácido C20-γGlu	
diácido C20-γGlu-γGlu	
diácido C20-γGlu-γGlu-γGlu	
diácido C20-OEG	
diácido C20-γGlu-OEG	
diácido C20-γGlu-OEG-OEG	
diácido C18-γGlu	
diácido C16-γGlu	
diácido C14-γGlu	

5 Para realizaciones que comprenden un resto de unión a albúmina, los polipéptidos de la presente invención pueden presentar un perfil farmacocinético prolongado y buenas propiedades farmacodinámicas. Por tanto, los polipéptidos según la presente invención no tienen que ser inyectados tan frecuentemente como los productos de amilina conocidos.

10 Adicionalmente, los polipéptidos de la invención proporcionan una reducción en el consumo de alimentos. La reducción en el consumo de alimentos es superior a la del producto de amilina conocido (pramlintida). La pramlintida reduce el consumo de alimentos el 25 % después de una única inyección subcutánea de 1000 nmol/kg en ratas. En comparación, los polipéptidos según la presente invención provocan reducciones equivalentes en el consumo de alimentos en ratas cuando se administran en dosis más bajas considerables de dosis subcutáneas únicas, que se demuestra por los datos y las figuras en toda la presente solicitud de patente.

15 En una realización, el resto de unión a albúmina se une no covalentemente a albúmina. Preferentemente, el resto de unión a albúmina tiene una afinidad de unión a albúmina hacia albúmina de suero humano que está por debajo de aproximadamente 10 μM o por debajo de aproximadamente 1 μM. En una realización, el resto de unión a albúmina se une no covalentemente a albúmina. Preferentemente, el resto de unión a albúmina tiene una afinidad de unión a albúmina hacia albúmina de suero humano que está por debajo de aproximadamente 10 μM. En una realización, el

resto de unión a albúmina se une no covalentemente a albúmina. Preferentemente, el resto de unión a albúmina tiene una afinidad de unión a albúmina hacia albúmina de suero humano que está por debajo de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$ . En una realización, el resto de unión a albúmina se une no covalentemente a albúmina. Preferentemente, el resto de unión a albúmina tiene una afinidad de unión a albúmina hacia albúmina de suero humano que está por debajo de aproximadamente 10  $\mu\text{M}$  a por debajo de aproximadamente 1  $\mu\text{M}$ .

En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En una realización, la presente invención se refiere a un que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En una realización, la presente invención se refiere a un que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21 y que opcionalmente comprende además sustituciones o deleciones con respecto a SEQ ID NO: 1; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En una realización, la presente invención se refiere a un que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En una realización, la presente invención se refiere a un que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 27 y que opcionalmente comprende además sustituciones o deleciones con respecto a SEQ ID NO: 1; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21 y un resto de prolina en la posición 27; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En una realización, la presente invención se refiere a un que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21 y un resto de prolina en la posición 27; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En una realización, la presente invención se refiere a un que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21 y un resto de prolina en la posición 27 y que opcionalmente comprende además sustituciones o deleciones con respecto a SEQ ID NO: 1; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21 y un resto de prolina en la posición 27 y un resto de asparagina en la posición 14; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En una realización, la presente invención se refiere a un que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21 y un resto de prolina en la posición 27 y un resto de asparagina en la posición 14; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1. En una realización, la presente invención se refiere a un que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21 y un resto de prolina en la posición 27 y un resto de asparagina en la posición 14 y que opcionalmente comprende además sustituciones o deleciones con respecto a SEQ ID NO: 1; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1.

En una realización, el polipéptido de la presente invención comprende un análogo de SEQ ID NO: 1, en la que dicho polipéptido tiene una  $\text{CI}_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos; preferentemente, el polipéptido de la presente invención consiste en un análogo de SEQ ID NO: 1 según la fórmula (I), como se ha definido anteriormente, en la que dichos polipéptidos tienen una  $\text{CI}_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos. En una realización, el polipéptido de la presente invención es un análogo de SEQ ID NO: 1, en la que dicho polipéptido tiene una  $\text{CI}_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos; preferentemente, el polipéptido de la presente invención es un análogo de SEQ ID NO: 1 según la fórmula (I), como se ha definido anteriormente, en la que dichos polipéptidos tienen una  $\text{CI}_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos. En una realización, el polipéptido de la presente invención es un análogo de SEQ ID NO: 1 que

5 opcionalmente comprende además sustituciones o delección con respecto a SEQ ID NO: 1, en la que dicho polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos; preferentemente, el polipéptido de la presente invención es un análogo de SEQ ID NO: 1 según la fórmula (I), como se ha definido anteriormente, en la que dichos polipéptidos tienen una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos. En el presente documento se presenta un ensayo de unión a receptor de amilina humana adecuado para determinar la  $CI_{50}$ .

10 En una realización, el polipéptido de la presente invención consiste en un análogo de SEQ ID NO: 1, en la que dicho polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos; preferentemente, el polipéptido de la presente invención consiste en un análogo de SEQ ID NO: 1 según la fórmula (I), como se ha definido anteriormente, en la que dichos polipéptidos tienen una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos. En el presente documento se presenta un ensayo de unión a receptor de amilina humana adecuado para determinar la  $CI_{50}$ .

Preferentemente, el polipéptido de la presente invención tiene una solubilidad de al menos 100  $\mu$ M a pH 4 y una solubilidad de al menos 100  $\mu$ M a pH 7,5.

15 En una realización, el polipéptido de la presente invención está seleccionado de los siguientes compuestos presentados en la Tabla 2 (a continuación). La Tabla 2 presenta una lista de compuestos que tienen un valor de  $CI_{50}$  de R-amilina-h de menos de 1200 pM. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

**Tabla 2**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	diácido C20	2xGlu	1K
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	diácido C20	2xGlu	1K
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	diácido C20	2xGlu	1K
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	diácido C20	gGlu	extremo N
7	14E, 17R, 21P, 26P	diácido C20	gGlu	extremo N
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N
9	14E, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	gGlu	1K
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	2xGlu	1K
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	2xGlu	extremo N
15	14E, 17R, 21P, 27P	diácido C20	2xGlu	extremo N
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	gGlu	extremo N
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	extremo N
19	14E, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-2xOEG	extremo N
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	gGlu-2xOEG	extremo N
21	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
23	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
24	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-2xOEG	extremo N
25	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
26	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu-OEG	1K
27	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	1K
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu	extremo N
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	extremo N
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
34	17R, 21P, 27P, 35K	diácido C20	gGlu	extremo N
35	17R, 21P, 27P, 35K	diácido C20	gGlu	1K
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	diácido C20	gGlu	extremo N
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	diácido C20	gGlu	extremo N
38	17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	gGlu-OEG	1K
39	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu	extremo N
40	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N
41	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
42	17R, 21P, 27P	diácido C20	ninguno	1K
43	17R, 21P, 27P	diácido C20	OEG	1K
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	-1K
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu-OEG	-1K
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	extremo N
48	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	1K
49	17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
50	17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	gGlu	1K
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Resto de unión a albúmina</b>	<b>Conector</b>	<b>Sitios de acilación</b>
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	diácido C20	gGlu-OEG	1K
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	diácido C20	gGlu-OEG	1K
59	14D, 17R, 21K, 27P, 35D	diácido C20	2xgGlu	21K
60	17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	1K
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu	1K
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu	1K
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	1K
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	1K
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	1K
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
69	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
70	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	1K
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
76	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu-OEG	1K
77	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	1K
78	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu-OEG	1K
79	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu	1K
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu-OEG	1K
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	1K
82	14R, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
83	14R, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	1K
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu-OEG	1K
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu	1K
86	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	2xgGlu	1K
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	2xgGlu	1K
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	2xgGlu	1K
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación
90	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	OEG	1K
91	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	OEG	1K
92	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	2xGlu	1K
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	1K
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	1K
95	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
96	17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
97	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
98	17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	extremo N
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	extremo N
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	diácido C20	2xGlu	1K
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	diácido C20	2xGlu	1K
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	2xGlu	1K
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	diácido C20	gGlu	1K
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	diácido C20	gGlu	1K
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	gGlu	1K
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	2xGlu	1K
111	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C16	gGlu	1K
112	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C14	gGlu	1K
113	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C18	gGlu	1K
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	diácido C20	gGlu	1K
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	diácido C20	gGlu	1K
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	diácido C20	gGlu	1K
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	gGlu	1K
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	diácido C20	gGlu	1K
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	diácido C20	2xGlu	1K
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	2xGlu	1K
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	diácido C20	2xGlu	1K
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	2xGlu	1K
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	gGlu	1K

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	diácido C20	2xgGlu	1K
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	diácido C20	2xgGlu	1K
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	diácido C20	2xgGlu	1K
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	1K
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	gGlu	1K
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	ninguno	ninguno	

En una realización adicional, el polipéptido de la presente invención está seleccionado de los siguientes compuestos presentados en la Tabla 3 (a continuación).

- 5 La Tabla 3 presenta compuestos que tienen un valor de  $CI_{50}$  de R-amilina-h de menos de 1200 pM y una relación de unión a CTh/amilina-h de al menos 10. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

**Tabla 3**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	diácido C20	2xgGlu	1K
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	diácido C20	2xgGlu	1K
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	diácido C20	2xgGlu	1K
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	diácido C20	gGlu	extremo N
7	14E, 17R, 21P, 26P	diácido C20	gGlu	extremo N
15	14E, 17R, 21P, 27P	diácido C20	2xgGlu	extremo N
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	gGlu	extremo N
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N
19	14E, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-2xOEG	extremo N
21	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
23	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
24	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-2xOEG	extremo N
25	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
26	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu-OEG	1K
27	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	1K
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N



ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu	extremo N
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	extremo N
34	17R, 21P, 27P, 35K	diácido C20	gGlu	extremo N
35	17R, 21P, 27P, 35K	diácido C20	gGlu	1K
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	diácido C20	gGlu	extremo N
38	17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	gGlu-OEG	1K
39	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu	extremo N
40	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N
41	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
42	17R, 21P, 27P	diácido C20	ninguno	1K
43	17R, 21P, 27P	diácido C20	OEG	1K
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	-1K
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu-OEG	-1K
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	extremo N
48	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	1K
49	17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
50	17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	gGlu	1K
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	diácido C20	gGlu-OEG	1K
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	diácido C20	gGlu-OEG	1K
60	17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	1K
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu	1K
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu	1K
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	1K

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	1K
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	1K
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
69	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
70	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	1K
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
76	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu-OEG	1K
77	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	1K
78	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu-OEG	1K
79	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu	1K
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu-OEG	1K
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	1K
82	14R, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-OEG	1K
83	14R, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	1K
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu-OEG	1K
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu	1K
86	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	2xgGlu	1K
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	2xgGlu	1K
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	2xgGlu	1K
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K
90	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	OEG	1K
91	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	OEG	1K
92	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	2xgGlu	1K
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	1K
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	1K
95	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
96	17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
97	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
98	17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N

## ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	extremo N
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	extremo N
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	diácido C20	gGlu	1K
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	diácido C20	gGlu	1K
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	gGlu	1K
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K
111	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C16	gGlu	1K
112	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C14	gGlu	1K
113	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C18	gGlu	1K
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	diácido C20	gGlu	1K
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	gGlu	1K
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	diácido C20	gGlu	1K
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	gGlu	1K
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	diácido C20	2xgGlu	1K
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	diácido C20	2xgGlu	1K
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	1K
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	gGlu	1K
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	ninguno	ninguno	

En esta tabla de compuestos, el término "**modificaciones de secuencia**" significa modificaciones con respecto a amilina humana.

5 Los polipéptidos de la presente invención pueden inhibir el consumo de alimentos, inhibir el vaciamiento gástrico y la secreción de glucagón u otros efectos fisiológicos como se conoce en la técnica.

Los polipéptidos de la presente invención retienen la unión a amilina. Unión a amilina se refiere a la capacidad para unirse al receptor de amilina, específicamente para tener una  $CI_{50}$  de aproximadamente 1200 pM o menos en un ensayo de unión a amilina humana. Por ejemplo, los polipéptidos de la invención pueden probarse para la unión a amilina usando el ensayo presentado en el presente documento.

- 5 Como se demuestra en la sección de ejemplos en el presente documento, los polipéptidos presentados anteriormente tienen una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una  $CI_{50}$  de aproximadamente 1200 pM (picomolar) o menos en un ensayo de unión humana. En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una  $CI_{50}$  de 1100 pM o menos en un ensayo de unión humana. En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una  $CI_{50}$  de 1000 pM o menos en un ensayo de unión humana. En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una  $CI_{50}$  de 900 pM o menos en un ensayo de unión humana. En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una  $CI_{50}$  de 800 pM o menos en un ensayo de unión humana. En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una  $CI_{50}$  de 750 pM o menos en un ensayo de unión humana. En una realización, los polipéptidos de la presente invención tienen una  $CI_{50}$  de 700 pM o menos en un ensayo de unión humana.

En una realización, la  $CI_{50}$  se mide en un ensayo de unión humana presentado en el presente documento.

En una realización, los polipéptidos de la presente invención pueden presentar selectividad por receptores de amilina con respecto a receptores de calcitonina. En una realización, los polipéptidos de la presente invención pueden presentar selectividad por receptores de amilina humana con respecto a receptores de calcitonina humana.

Por ejemplo, la selectividad puede evaluarse midiendo la  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a amilina - tal como el presentado en el presente documento (por ejemplo, Ensayo (V)) - y midiendo la  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a calcitonina - tal como el presentado en el presente documento (por ejemplo, Ensayo (VII)) y entonces calculando la relación de los dos valores de  $CI_{50}$  según la siguiente ecuación:

$$25 \quad \text{Selectividad} = CI_{50} \text{ en el ensayo de unión a calcitonina} / CI_{50} \text{ en el ensayo de unión a amilina}$$

En una realización, los polipéptidos de la invención son más selectivos en ensayos de potencia o de unión a amilina que en ensayos de potencia o de unión a calcitonina.

Los ensayos de potencia o de unión a calcitonina y a amilina pueden usar receptores de cualquier especie, siempre que se compare con similares. Los ensayos de unión o de potencia pueden ambos usar receptores de rata o pueden ambos usar receptores humanos, o combinaciones de los mismos. Un ejemplo de un ensayo de unión humana adecuado se presenta en el presente documento. Un ejemplo de un ensayo de potencia humana adecuado se presenta en el presente documento. Un ejemplo de un ensayo de unión de rata adecuado se presenta en el presente documento.

Un ejemplo de un ensayo de potencia de rata adecuado se presenta en el presente documento.

35 En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 5 cuando ambos ensayos de unión usan receptores humanos. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 10 cuando ambos ensayos de unión usan receptores humanos. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 20 cuando ambos ensayos de unión usan receptores humanos. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 30 cuando ambos ensayos de unión usan receptores humanos. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 40 cuando ambos ensayos de unión usan receptores humanos. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 50 cuando ambos ensayos de unión usan receptores humanos. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 60 cuando ambos ensayos de unión usan receptores humanos. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 70 cuando ambos ensayos de unión usan receptores humanos. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 80 cuando ambos ensayos de unión usan receptores humanos.

50 En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 10 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 20 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 30 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 40 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 50 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 60 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata.

- En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 70 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 80 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 100 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 150 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata.
- En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 200 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 300 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 400 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata. En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 450 cuando ambos ensayos de unión usan receptores de rata.
- En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 5 cuando ambos ensayos de potencia usan receptores humanos.
- En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 10 cuando ambos ensayos de potencia usan receptores humanos.
- En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 20 cuando ambos ensayos de potencia usan receptores humanos.
- En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 30 cuando ambos ensayos de potencia usan receptores humanos.
- En una realización, los polipéptidos de la invención tienen un valor de selectividad de aproximadamente al menos 40 cuando ambos ensayos de potencia usan receptores humanos.
- Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene un perfil farmacocinético prolongado en comparación con pramlintida como se mide por el ensayo descrito en el presente documento.
- Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 30 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 40 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 50 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 60 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 70 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 75 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 80 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 85 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 90 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 95 horas. Para algunas realizaciones, el polipéptido de la presente invención tiene una  $T_{1/2}$  en plasma de al menos 100 horas.

## PROCESO

- La producción de polipéptidos tales como amilina o análogos de la misma es muy conocida en la técnica. Los polipéptidos de la invención pueden así producirse por síntesis de polipéptidos clásica, por ejemplo síntesis de polipéptidos en fase sólida usando química de t-Boc o Fmoc u otras técnicas bien establecidas, véase, por ejemplo, Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999. Los polipéptidos también pueden producirse por un método que comprende cultivar una célula hospedadora que contiene una secuencia de ADN que codifica el polipéptido y capaz de expresar el polipéptido en un medio nutritivo adecuado en condiciones que permiten la expresión del polipéptido. Para polipéptidos que comprenden restos de aminoácidos no naturales, la célula recombinante debe modificarse de forma que los aminoácidos no naturales se incorporen en el polipéptido, por ejemplo por uso de ARNt mutantes.

## COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

- En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un polipéptido según la invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son aptas para administración parenteral.
- En una realización, el polipéptido está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 25 mg/ml. En otra realización, el polipéptido está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml.

En otra realización, la formulación tiene un pH de 2,0 a 10,0. En otra realización, la formulación tiene un pH de 2,0 a 7,0. En otra realización, la formulación tiene un pH de 2,5 a 4,5. En otra realización, la formulación tiene un pH de 3,5 a 4,5.

5 Composiciones farmacéuticas que contienen un polipéptido según la presente invención pueden prepararse por técnicas convencionales, por ejemplo, como se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985 o en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, 1995.

10 La formulación puede comprender además un sistema tampón, conservante(s), agente(s) de isotonicidad, agente(s) quelante(s), estabilizadores y/o tensioactivos. El uso de tales excipientes en composiciones farmacéuticas es muy conocido para el experto. Por comodidad se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, 1995.

En una realización, la formulación farmacéutica es una formulación acuosa, es decir, formulación que comprende agua. Tal formulación normalmente es una disolución o una suspensión. En una realización adicional de la invención, la formulación farmacéutica es una disolución acuosa.

15 El término "**formulación acuosa**" se define como una formulación que comprende al menos el 50 % en peso/peso de agua.

Asimismo, el término "**disolución acuosa**" se define como una disolución que comprende al menos el 50 % en peso/peso de agua, y el término "**suspensión acuosa**" se define como una suspensión que comprende al menos el 50 % en peso/peso de agua.

20 En otra realización, la formulación farmacéutica es una formulación liofilizada, a la que el médico o el paciente añade disolventes y/o diluyentes antes de uso. En otra realización, la formulación farmacéutica es una formulación secada (por ejemplo liofilizada o secada por pulverización) lista para su uso sin ninguna disolución previa.

25 Por "**forma secada**" está previsto que la composición farmacéutica líquida o formulación se seque o bien por secado por congelación (es decir, liofilización; véase, por ejemplo, Williams y Polli (1984) J. Parenteral Sci. Technol. 38:48-59), secado por pulverización (véanse Masters (1991) en Spray-Drying Handbook (5ª ed; Longman Scientific and Technical, Essex, U.K.), pp. 491-676; Broadhead et al. (1992) Drug Devel. Ind. Pharm. 18:1169-1206; y Mumenthaler et al. (1994) Pharm. Res. 11:12-20), o bien secado al aire (Carpenter and Crowe (1988) Cryobiology 25:459-470; y Roser (1991) Biopharm. 4:47-53).

30 En una realización adicional de la invención, el tampón está seleccionado del grupo que consiste en acetato, carbonato, citrato, glicilglicina, histidina, glicina, lisina, arginina, dihidrogenofosfato, hidrogenofosfato, fosfato y tris(hidroximetil)-aminometano, bicina, tricina, ácido málico, ácido láctico, succinato, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido aspártico o mezclas de los mismos. Cada uno de estos tampones específicos constituye una realización alternativa de la invención.

35 En otra realización de la invención, la formulación comprende además un conservante farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional de la invención, la formulación comprende además un agente isotónico, por ejemplo propilenglicol, manitol o glicerol. En una realización adicional de la invención, la formulación comprende además un agente quelante.

En otra realización de la invención, la formulación comprende además un estabilizador. El uso de un estabilizador en las composiciones farmacéuticas es muy conocido para el experto. Por comodidad se hace referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, 1995.

40 La formación de agregados por un polipéptido durante el almacenamiento de una composición farmacéutica líquida puede afectar adversamente la actividad biológica de ese polipéptido, produciendo pérdida de eficacia terapéutica de la composición farmacéutica. Además, la formación de agregados puede producir otros problemas tales como el bloqueo de tuberías, membranas, o bombas cuando la composición farmacéutica que contiene polipéptido se administra usando un sistema de infusión.

45 Las composiciones de la invención son composiciones farmacéuticas líquidas estabilizadas cuyos componentes terapéuticamente activos incluyen un polipéptido que posiblemente presenta formación de agregados durante el almacenamiento en formulaciones farmacéuticas líquidas.

50 Por "**formación de agregados**" está prevista una interacción física entre las moléculas de polipéptido que produce la formación de oligómeros, que pueden seguir siendo solubles, o grandes agregados visibles que precipitan de la disolución.

Por "**durante el almacenamiento**" está prevista una composición farmacéutica líquida o formulación una vez preparada, no se administra inmediatamente a un sujeto. Más bien, tras la preparación, se envasa para el almacenamiento, bien en una forma líquida, en un estado congelado, o bien en una forma secada para la posterior reconstitución en una forma líquida u otra forma adecuada para administración a un sujeto.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además una cantidad de una base de aminoácido suficiente para reducir la formación de agregados por el polipéptido durante el almacenamiento de la composición.

5 Por "**base de aminoácido**" está previsto un aminoácido o una combinación de aminoácidos, donde cualquier aminoácido dado está presente o bien en su forma de base libre o bien en su forma de sal. Donde se usa una combinación de aminoácidos, todos los aminoácidos pueden estar presentes en sus formas de base libre, todos pueden estar presentes en sus formas de sal, o algunos puede estar presentes en sus formas de base libre mientras que otros están presentes en sus formas de sal. En una realización, los aminoácidos usados en la preparación de las composiciones de la invención son aquellos que llevan una cadena lateral cargada, tal como arginina, lisina, ácido aspártico y ácido glutámico. Cualquier estereoisómero (es decir, L, D, o una mezcla de los mismos) de un aminoácido particular (por ejemplo, metionina, histidina, imidazol, arginina, lisina, isoleucina, ácido aspártico, triptófano, treonina y mezclas de los mismos) o combinaciones de estos estereoisómeros, puede estar presente en las composiciones farmacéuticas de la invención mientras que el aminoácido particular está presente o bien en su forma de base libre o bien su forma de sal. En una realización, se usa el L-estereoisómero. Composiciones de la invención también pueden formularse con derivados de estos aminoácidos. Derivados de arginina adecuados incluyen, por ejemplo, aminoguanidina, ornitina y N-monoetil-L-arginina, derivados de metionina adecuados incluyen etionina y butionina y derivados de cisteína adecuados incluyen S-metil-L-cisteína. Como con los otros aminoácidos, los derivados de aminoácido se incorporan en las composiciones en o bien su forma de base libre o bien su forma de sal. En otra realización de la invención, los aminoácidos o derivados de aminoácido de los mismos se usan en una concentración que es suficiente para prevenir o retrasar la agregación de la proteína.

En otra realización de la invención, la formulación comprende además un tensioactivo. En otra realización de la invención, la formulación comprende además inhibidores de la proteasa. El uso de un inhibidor de la proteasa es particularmente útil en las composiciones farmacéuticas que comprenden zimógenos de proteasas con el fin de inhibir la autocatálisis.

25 Es posible que otros componentes puedan estar presentes en la formulación farmacéutica de polipéptido de la presente invención. Tales componentes adicionales pueden incluir agentes humectantes, emulsionantes, antioxidantes, agentes de carga, modificadores de la tonicidad, agentes quelantes, iones metálicos, vehículos oleaginosos, proteínas (por ejemplo, albúmina de suero humano, gelatina o proteínas) y un ión bipolar (por ejemplo, un aminoácido tal como betaína, taurina, arginina, glicina, lisina y histidina). Tales componentes adicionales, por supuesto, no deben afectar adversamente la estabilidad global de la formulación farmacéutica de la presente invención.

35 Las composiciones farmacéuticas que contienen un polipéptido según la presente invención pueden administrarse a un paciente en necesidad de tal tratamiento en varios sitios, por ejemplo, en sitios tópicos, por ejemplo, piel y sitios de mucosa, en sitios que evitan la absorción, por ejemplo, administración en una arteria, en una vena, en el corazón, y en sitios que implican la absorción, por ejemplo, administración en la piel, bajo la piel, en un músculo o en el abdomen.

40 La administración de composiciones farmacéuticas según la invención puede ser a través de varias vías de administración, por ejemplo, lingual, sublingual, bucal, en la boca, oral, en el estómago e intestino, nasal, pulmonar, por ejemplo, a través de los bronquiolos y alvéolos o una combinación de los mismos, epidérmica, dérmica, transdérmica, vaginal, rectal, ocular, por ejemplos a través de la conjuntiva, ureteral y parenteral a pacientes en necesidad de un tratamiento tal.

45 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse en varias formas de dosificación, por ejemplo, como disoluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones, emulsión múltiple, espumas, bálsamos, pastas, vendas enyesadas, pomadas, comprimidos, comprimidos recubiertos, enjuagues, cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura y cápsulas de gelatina blanda, supositorios, cápsulas rectales, gotas, geles, esprays, polvo, aerosoles, inhalantes, colirios, pomadas oftálmicas, enjuagues oftálmicos, pesarios vaginales, anillos vaginales, pomadas vaginales, disolución para inyección, disoluciones de transformación *in situ*, por ejemplo gelificación *in situ*, establecimiento *in situ*, precipitación *in situ*, cristalización *in situ*, disolución para infusión e implantes.

50 Las composiciones de la invención pueden estar adicionalmente combinadas en, o unidas a, por ejemplo mediante interacciones covalentes, hidrófobas y electrostáticas, un vehículo para fármaco, sistema de administración de fármacos y sistema de administración de fármacos avanzado con el fin de potenciar adicionalmente la estabilidad del derivado de un análogo de amilina del mismo para aumentar la biodisponibilidad, aumentar la solubilidad, disminuir los efectos adversos, lograr la cronoterapia muy conocida para aquellos expertos en la materia, y aumentar el cumplimiento terapéutico del paciente o cualquier combinación de los mismos.

55 Las composiciones de la presente invención son útiles en la formulación de sólidos, semisólidos, polvo y disoluciones para administración pulmonar del derivado de un análogo de amilina, usando, por ejemplo, un inhalador de dosis medida, inhalador de polvo seco y un nebulizador, siendo todos dispositivos muy conocidos para aquellos expertos en la materia.

Las composiciones de la presente invención son útiles en la formulación de sistemas de administración de fármacos controlada, sostenida, prolongada, retardada y de liberación lenta.

- 5 La administración parenteral puede realizarse por inyección subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intravenosa por medio de una jeringa, opcionalmente una jeringa de tipo pluma. Alternativamente, la administración parenteral puede realizarse por medio de una bomba de infusión. Una opción adicional es una composición que puede ser una disolución o suspensión para la administración del derivado de un análogo de amilina en forma de un spray nasal o pulmonar. Como una opción todavía adicional, las composiciones farmacéuticas que contienen el polipéptido de la invención también pueden adaptarse a administración transdérmica, por ejemplo por inyección sin aguja o de un parche, opcionalmente un parche iontoforético, o administración transmucosa, por ejemplo bucal.
- 10 El polipéptido de la invención puede administrarse mediante la vía pulmonar en un vehículo, como una disolución, suspensión o polvo seco usando cualquiera de los tipos conocidos de dispositivos adecuados para la administración pulmonar de fármacos. Ejemplos de éstos comprenden, pero no se limitan a, los tres tipos generales de generador de aerosol para la administración pulmonar de fármacos, y pueden incluir nebulizadores de chorro u ultrasónicos, inhaladores de dosis medida, o inhaladores de polvo seco (véase Yu J, Chien YW. Pulmonary drug delivery: Physiologic and mechanistic embodiments. Crit Rev Ther Drug Carr Sys 14(4) (1997) 395-453).

En una realización de la invención, la formulación farmacéutica que comprende el polipéptido de la invención es estable durante más de 6 semanas de uso y durante más de 3 años de almacenamiento.

En otra realización de la invención, la formulación farmacéutica que comprende el polipéptido de la invención es estable durante más de 4 semanas de uso y durante más de 3 años de almacenamiento.

- 20 En otra realización de la invención, la formulación farmacéutica que comprende el derivado de un análogo de amilina es estable durante más de 4 semanas de uso y durante más de dos años de almacenamiento.

En otra realización de la invención, la formulación farmacéutica que comprende el derivado de un análogo de amilina es estable durante más de 2 semanas de uso y durante más de dos años de almacenamiento.

- 25 En una realización, un proceso de preparación de una composición farmacéutica que comprende el derivado según la invención comprende mezclar un derivado según la invención con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- 30 En una realización, el derivado según la invención puede usarse como un medicamento. En una realización, el derivado de amilina según la invención puede usarse como un medicamento. En una realización, el péptido de amilina según la invención puede usarse como un medicamento.

- 35 En una realización, el derivado puede usarse como un medicamento para el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, síndrome inflamatorio del intestino, dispepsia y úlceras gástricas. En una realización, el derivado de amilina según la invención puede usarse como un medicamento para el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, síndrome inflamatorio del intestino, dispepsia y úlceras gástricas. En una realización, el péptido de amilina según la invención puede usarse como un medicamento para el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, síndrome inflamatorio del intestino, dispepsia y úlceras gástricas.

En una realización, el medicamento para retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad en diabetes de tipo 2.

- 45 En una realización, el derivado puede usarse como un medicamento para el tratamiento de o la prevención de obesidad. En una realización, el derivado de amilina según la invención puede usarse como un medicamento para el tratamiento de o la prevención de obesidad. En una realización, el péptido de amilina según la invención puede usarse como un medicamento para el tratamiento de o la prevención de obesidad.

- 50 En una realización, el derivado puede usarse como un medicamento para la reducción del consumo de alimentos. En una realización, el derivado de amilina según la invención puede usarse como un medicamento para la reducción del consumo de alimentos. En una realización, el péptido de amilina según la invención puede usarse como un medicamento para la reducción del consumo de alimentos.



En una realización, el medicamento puede usarse para disminuir el consumo de alimentos, disminuir la apoptosis de células  $\beta$ , aumentar la función de células  $\beta$  y la masa de células  $\beta$ , y/o para restaurar la sensibilidad de la glucosa a células  $\beta$ .

En una realización, el polipéptido según la invención puede usarse para la preparación de un medicamento.

5 En una realización, el derivado puede usarse para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, síndrome inflamatorio del intestino, dispepsia y úlceras gástricas.

10 En una realización, el polipéptido puede usarse para la preparación de un medicamento para retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad en diabetes de tipo 2.

En una realización, el polipéptido puede usarse para la preparación de un medicamento para disminuir el consumo de alimentos, disminuir la apoptosis de células  $\beta$ , aumentar la función de células  $\beta$  y la masa de células  $\beta$ , y/o para restaurar la sensibilidad de la glucosa a células  $\beta$ .

15 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas el 25 % o más con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 30 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 40 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 50 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 60 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 70 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 80 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado.

En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas el 25 % o más con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado.

35 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 30 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 40 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 50 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 60 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 70 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 80 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg de dicho derivado.

50 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 25 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 30 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 40 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 50 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg de dicho derivado. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente













































plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 80 % con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg.

En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas el 25 % o más con respecto al vehículo en el plazo de 24 a 48 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 30 % con respecto al vehículo en el plazo de 24 a 48 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 40 % con respecto al vehículo en el plazo de 24 a 48 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 50 % con respecto al vehículo en el plazo de 24 a 48 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 60 % con respecto al vehículo en el plazo de 24 a 48 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 70 % con respecto al vehículo en el plazo de 24 a 48 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 80 % con respecto al vehículo en el plazo de 24 a 48 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 90 % con respecto al vehículo en el plazo de 24 a 48 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención reduce el consumo de alimentos en ratas más del 100 % con respecto al vehículo en el plazo de 24 a 48 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 1 % con respecto

Las realizaciones anteriores se representan experimentalmente en la Tabla 15.

El tratamiento con un polipéptido según la presente invención también puede combinarse con una segunda o más sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo seleccionadas de agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensores, agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones resultantes de o asociadas a diabetes y agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones y trastornos resultantes de o asociados a obesidad. Ejemplos de estas sustancias farmacológicamente activas son: Insulina, derivado de insulina, análogos de insulina, GLP-1, derivados de GLP-1, análogos de GLP-1, derivados de oxintomodulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas del glucagón, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos tales como agentes antihiperlipidémicos como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que reducen el consumo de alimentos, agonistas de RXR y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ ; colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol, dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida;  $\beta$ -bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, alatrioprilo, quinaprilo y ramiprilo, bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo, y  $\alpha$ -bloqueantes tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina; agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF-BP (proteína de unión al factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas de  $\beta$ 3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistocinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos de serotonina y

noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos liberadores de la hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tirotrópina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína de desacoplamiento 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor X de retinoide),  $\beta$ 3-agonistas de TR; antagonistas de histamina H3, gastrina y análogos de gastrina.

Debe entenderse que se considera que cualquier combinación adecuada de los polipéptidos según la invención con uno o más de los compuestos anteriormente mencionados y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales están dentro del alcance de la presente invención.

**La invención se resumirá adicionalmente, pero no se limitará, en los siguientes párrafos:**

10 1. Un polipéptido seleccionado de:

(i) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en el que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21;

15 en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

opcionalmente en la que (b) el polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

opcionalmente en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos;

20 (ii) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en el que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

25 en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

(iii) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en el que:

30 (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; en la que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y

en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos; y

35 (iv) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que es un análogo de SEQ ID NO: 1 en la que:

(a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

40 en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y

en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos.

1A. Un polipéptido seleccionado de:

(i) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 en el que:

(a) dicho polipéptido comprende un resto de prolina en la posición 21;

45 en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

opcionalmente en el que (b) el polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

opcionalmente en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos;

5 (ii) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 en el que:

(a) dicho polipéptido comprende un resto de prolina en la posición 21; y

(b) dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

10 en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

(iii) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 en el que:

(a) dicho polipéptido comprende un resto de prolina en la posición 21;

en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y

15 en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos; y

(iv) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 en el que:

(a) dicho polipéptido comprende un resto de prolina en la posición 21; y

20 (b) dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y

en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos.

1B. Un polipéptido seleccionado de:

25 (i) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 que tiene aproximadamente una selectividad de 10 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana y en el que:

(a) dicho polipéptido comprende un resto de prolina en la posición 21;

30 en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

opcionalmente en el que (b) el polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

opcionalmente en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos;

35 (ii) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 que tiene aproximadamente una selectividad de 10 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana y en la que:

(a) dicho polipéptido comprende un resto de prolina en la posición 21; y

40 (b) dicho polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;

en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;

45 (iii) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 que tiene aproximadamente una selectividad de 10 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana y en la que:



- (a) dicho polipéptido comprende un resto de prolina en la posición 21;
- en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y
- 5 en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos; y
- (iv) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 que tiene aproximadamente una selectividad de 10 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana y en el que:
- (a) dicho polipéptido comprende un resto de prolina en la posición 21; y
- 10 (b) dicho polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;
- en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y
- en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos.
- 15 1C. Un polipéptido seleccionado de:
- (i) un análogo de SEQ ID NO: 1 en el que:
- (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21;
- en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;
- 20 opcionalmente en el que (b) el polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;
- opcionalmente en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos;
- (ii) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 en el que:
- 25 (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y
- (b) dicho polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;
- en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;
- 30 (iii) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 en la que:
- (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21;
- en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y
- 35 en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos; y
- (iv) un polipéptido según SEQ ID NO: 1 en el que:
- (a) dicho análogo comprende un resto de prolina en la posición 21; y
- (b) dicho polipéptido tiene una  $CI_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos;
- 40 en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y
- en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos.
2. El polipéptido según el párrafo 1 que tiene además aproximadamente una selectividad de 10 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana.

- 2A. El polipéptido según el párrafo 1 que tiene además aproximadamente una selectividad de 15 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana.
- 2B. El polipéptido según el párrafo 1 que tiene además aproximadamente una selectividad de 20 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana.
- 5 2C. El polipéptido según el párrafo 1 que tiene además aproximadamente una selectividad de 10 a 20 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana.
3. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 1 y 2 en el que el análogo comprende un resto de prolina o de leucina en la posición 27, preferentemente prolina.
- 10 4. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de valina o de arginina en la posición 17, preferentemente arginina.
5. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 1 seleccionado de lisina, glicina y arginina; preferentemente lisina.
- 15 6. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 14 seleccionado de ácido aspártico, ácido glutámico, histidina, asparagina, glicina, alanina, serina, lisina, treonina y cisteína; seleccionado preferentemente de ácido aspártico y ácido glutámico; más preferentemente ácido aspártico.
7. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 25 seleccionado de prolina y alanina; preferentemente alanina.
- 20 8. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 26 seleccionado de prolina e isoleucina, preferentemente isoleucina.
9. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 28 seleccionado de prolina y serina, preferentemente serina.
10. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 29 seleccionado de prolina o serina, preferentemente serina.
- 25 11. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 31 seleccionado de prolina y asparagina, preferentemente asparagina.
12. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 34 seleccionado de prolina, histidina, lisina, arginina y serina, preferentemente prolina y serina, más preferentemente serina.
- 30 13. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 35 seleccionado de ácido aspártico, arginina, ácido glutámico, lisina, histidina y asparagina, preferentemente asparagina y arginina, más preferentemente arginina.
14. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 37 seleccionado de prolina y tirosina, preferentemente tirosina.
- 35 15. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 14 que es ácido aspártico, un resto de aminoácido en la posición 17 que es arginina, un resto de aminoácido en la posición 21 que es prolina, un resto de aminoácido en la posición 27 que es prolina y un resto de aminoácido en la posición 35 que es arginina.
- 40 15A. El polipéptido según cualquiera de los párrafos 1-14 (incluyendo las alternativas A, B, C), en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 21 que es prolina, un resto de aminoácido en la posición 27 que es prolina y un resto de aminoácido en la posición 35 que es arginina.
- 15B. El polipéptido según cualquiera de los párrafos 1-14 (incluyendo las alternativas A, B, C), en el que el análogo comprende un resto de aminoácido en la posición 14 que es ácido aspártico, un resto de aminoácido en la posición 21 que es prolina, un resto de aminoácido en la posición 27 que es prolina y un resto de aminoácido en la posición 35 que es arginina.
- 45 16. El polipéptido según cualquier párrafo precedente, en el que el análogo comprende el mismo resto de aminoácido en las posiciones 2 a 13, 15 a 20, 22, 23, 24, 30, 32, 33 y 36 que los restos en las posiciones 2 a 13, 15 a 20, 22, 23, 24, 30, 32, 33 y 36 de SEQ ID NO: 1 respectivamente.
- 50 17. Un polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 1 y 2 que comprende un análogo de SEQ ID NO: 1 de fórmula (I):

(I) Xaa<sub>1</sub>-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa<sub>14</sub>-Phe-Leu-Xaa<sub>17</sub>-His-Ser-Ser-Xaa<sub>21</sub>-Asn-Phe-Gly-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Thr-Xaa<sub>31</sub>-Val-Gly-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Thr-Tyr;

en la que

- Xaa<sub>1</sub> está seleccionado independientemente de Gly, Arg y Lys;
- 5 Xaa<sub>14</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Glu, His, Arg, Gly, Ala, Ser, Lys, Thr y Cys;
- Xaa<sub>17</sub> está seleccionado independientemente de Arg y Val;
- Xaa<sub>21</sub> es Pro;
- Xaa<sub>25</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ala;
- Xaa<sub>26</sub> está seleccionado independientemente de Pro e Ile;
- 10 Xaa<sub>27</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Leu;
- Xaa<sub>28</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;
- Xaa<sub>29</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;
- Xaa<sub>31</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Asn;
- Xaa<sub>34</sub> está seleccionado independientemente de Pro, His, Lys, Arg y Ser
- 15 Xaa<sub>35</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Arg, Glu, Lys, His y Asn;
- Xaa<sub>37</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Tyr;
- y donde el extremo C puede opcionalmente derivatizarse.

17A. Un polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 1 y 2 que comprende un análogo de SEQ ID NO: 1 de fórmula (I):

20 (I) Xaa<sub>1</sub>-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Xaa<sub>14</sub>-Phe-Leu-Xaa<sub>17</sub>-His-Ser-Ser-Xaa<sub>21</sub>-Asn-Phe-Gly-Xaa<sub>25</sub>-Xaa<sub>26</sub>-Xaa<sub>27</sub>-Xaa<sub>28</sub>-Xaa<sub>29</sub>-Thr-Xaa<sub>31</sub>-Val-Gly-Xaa<sub>34</sub>-Xaa<sub>35</sub>-Thr-Xaa<sub>37</sub>;

en la que

- Xaa<sub>1</sub> está seleccionado independientemente de Gly, Arg y Lys;
- Xaa<sub>14</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Glu, His, Arg, Gly, Ala, Ser, Lys, Thr y Cys;
- 25 Xaa<sub>17</sub> está seleccionado independientemente de Arg y Val;
- Xaa<sub>21</sub> es Pro;
- Xaa<sub>25</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ala;
- Xaa<sub>26</sub> está seleccionado independientemente de Pro e Ile;
- Xaa<sub>27</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Leu;
- 30 Xaa<sub>28</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;
- Xaa<sub>29</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Ser;
- Xaa<sub>31</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Asn;
- Xaa<sub>34</sub> está seleccionado independientemente de Pro, His, Lys, Arg y Ser
- Xaa<sub>35</sub> está seleccionado independientemente de Asp, Arg, Glu, Lys, His y Asn;
- 35 Xaa<sub>37</sub> está seleccionado independientemente de Pro y Tyr;
- y donde el extremo C puede opcionalmente derivatizarse.

18. Un polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 1 y 2 que consiste en un análogo de SEQ ID NO: 1 de fórmula (I) como se define en el párrafo 17.

19. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 17 y 18, en el que Xaa<sub>27</sub> es Pro.
20. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 17 a 19, en el que Xaa<sub>17</sub> es Arg.
21. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 17 a 20, en el que Xaa<sub>37</sub> es Tyr.
- 5 22. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 17 a 21, en el que Xaa<sub>14</sub> está seleccionado de Asp y Glu, preferentemente Asp.
23. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 17 a 22, en el que Xaa<sub>35</sub> está seleccionado de Asn y Arg, preferentemente Arg.
24. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 17 a 23, en el que Xaa<sub>34</sub> está seleccionado de Pro y Ser, preferentemente Ser.
- 10 25. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 17 a 24, en el que Xaa<sub>1</sub> es Lys.
26. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 17 a 25, en el que Xaa<sub>1</sub> es Lys, Xaa<sub>14</sub> es Asp, Xaa<sub>17</sub> es Arg, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>25</sub> es Ala, Xaa<sub>26</sub> es Ile, Xaa<sub>27</sub> es Pro, Xaa<sub>28</sub> es Ser, Xaa<sub>29</sub> es Ser, Xaa<sub>31</sub> es Asn, Xaa<sub>34</sub> es Ser, Xaa<sub>35</sub> es Asn, Xaa<sub>27</sub> es Tyr.
- 15 26A. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 17 a 25, en el que Xaa<sub>1</sub> es Lys, Xaa<sub>14</sub> es Asp, Xaa<sub>17</sub> es Arg, Xaa<sub>21</sub> es Pro, Xaa<sub>25</sub> es Ala, Xaa<sub>26</sub> es Ile, Xaa<sub>27</sub> es Pro, Xaa<sub>28</sub> es Ser, Xaa<sub>29</sub> es Ser, Xaa<sub>31</sub> es Asn, Xaa<sub>34</sub> es Ser, Xaa<sub>35</sub> es Asn, Xaa<sub>37</sub> es Tyr.
27. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos precedentes que comprende una amida del extremo C.
28. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos precedentes, en el que al menos un sustituyente está unido a uno de los restos de aminoácidos.
- 20 29. El polipéptido según el párrafo 28, en el que el sustituyente está seleccionado de un grupo hidrocarbilo, un grupo hidroxilo y un átomo de halógeno.
30. El polipéptido según el párrafo 29, en el que el grupo sustituyente es de fórmula (II):
- $$(II) \quad L_n-Y$$
- en la que
- 25 L es un conector;
- n = 0 o 1
- Y es un resto de unión a albúmina.
31. El polipéptido según el párrafo 30, en el que el resto de unión a albúmina es un grupo acilo seleccionado de:
- (a) CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>CO-, en la que r es un número entero 12 a 20;
- 30 (b) HOOC(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>CO-, en la que s es un número entero 12 a 22 o s es un número entero 12 a 18, o s es 16 a 18 o preferentemente s es 18.
32. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 30 y 31, en el que el conector está seleccionado del grupo que consiste en γGlu, γGlu-γGlu, γGlu-γGlu-γGlu, γGlu-γGlu-γGlu-γGlu, Glu, Glu-Glu, Glu-γGlu, Glu-Arg, Glu-Glu-Arg, His, His-His, His-γGlu, His-His-γGlu, Gly, Gly-γGlu, Ser, Ser-γGlu, D-Arg-D-Arg, Arg, Arg-Arg, Arg-Arg-γGlu, Ser-Ser,-Gly-Ser-Ser, Ser-Ser,-Gly-Ser-Ser-γGlu, Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly y Ser-Ser-Gly-Ser-Ser-Gly-γGlu, γGlu-OEG, γGlu-OEG-OEG y OEG, preferentemente el conector está seleccionado de γGlu, γGlu-γGlu, γGlu-OEG, γGlu-OEG-OEG y OEG, más preferentemente el conector es γGlu-γGlu.
- 35 33. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 29 a 32, en el que el grupo sustituyente está seleccionado de los grupos presentados en la Tabla 1 (presentada anteriormente).
- 40 34. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 28 a 33, en el que un sustituyente está unido al grupo α-amino del resto de aminoácido del extremo N o a un resto de Lys.
35. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos 28 a 34, en el que un sustituyente está unido al resto de aminoácido del extremo N o a un resto de lisina mediante el grupo ε-amino, preferentemente el sustituyente está unido a un resto de lisina mediante el grupo ε-amino.



39. El polipéptido según cualquiera párrafo precedente seleccionado del grupo que consiste en cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 5a (presentada después) o del grupo que consiste en cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 6a (presentada después) o del grupo que consiste en cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 7a (presentada después) o del grupo que consiste en cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 7b (presentada después).
- 5 40. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos precedentes en el que dicho polipéptido es:
- N-ε-1-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butirilamino)butiril)-[Asp14, Arg17,Pro21,Pro27,Arg35]-amilina humana.
- 40A. El polipéptido según uno cualquiera de los párrafos precedentes en el que dicho polipéptido es:
- 10 N<sup>ε</sup>1-[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil)-[Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg35]-amilina-h
41. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido según cualquiera de los párrafos precedentes y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
42. La composición farmacéutica según el párrafo 41, que es apta para administración parenteral.
- 15 43. Un proceso de preparación de una composición farmacéutica según el párrafo 41 o párrafo 42 que comprende mezclar un polipéptido según cualquier párrafo precedente, con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
44. Un polipéptido según cualquiera de los párrafos precedentes para su uso como un medicamento.
- 20 45. Un polipéptido según uno cualquiera de los párrafos precedentes para su uso en el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, síndrome inflamatorio del intestino, dispepsia y úlceras gástricas.
- 25 46. Un polipéptido según uno cualquiera de los párrafos precedentes para su uso en retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad en diabetes de tipo 2.
47. Un polipéptido según uno cualquiera de los párrafos precedentes para su uso en prevenir o tratar obesidad.
48. Un polipéptido según uno cualquiera de los párrafos precedentes para su uso en disminuir el consumo de alimentos, disminuir la apoptosis de células β, aumentar la función de células β y la masa de células β, y/o para restaurar la sensibilidad de la glucosa a células β.
- 30 49. Un método de tratamiento o prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, síndrome inflamatorio del intestino, dispepsia y úlceras gástricas administrando un polipéptido según cualquier párrafo precedente, a un animal.
- 35 50. Un método de retraso o prevención de la progresión de la enfermedad en diabetes de tipo 2 administrando un polipéptido según cualquier párrafo precedente, a un animal.
51. Un método de disminución del consumo de alimentos, disminución de la apoptosis de células β, aumento de la función de células β y la masa de células β, y/o para restaurar la sensibilidad de la glucosa a células β administrando un polipéptido según cualquier párrafo precedente, a un animal.
- 40 52. La invención según uno cualquiera de los párrafos precedentes en la que dicho polipéptido tiene una CI<sub>50</sub> en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos.
- 45 53. La invención según uno cualquiera de los párrafos precedentes en la que dicho polipéptido reduce el consumo de alimentos en ratas el 25 % o más con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg y reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 30 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg.
54. La invención según uno cualquiera de los párrafos precedentes en la que dicho polipéptido reduce el consumo de alimentos en ratas el 25 % o más con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg y reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 30 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg.

55. La invención según uno cualquiera de los párrafos precedentes en la que dicho polipéptido reduce el consumo de alimentos en ratas el 30 % o más con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 30 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg.

5 56. La invención según uno cualquiera de los párrafos precedentes en la que dicho polipéptido reduce el consumo de alimentos en ratas el 25 % o más con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 30 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg.

10 57. La invención según uno cualquiera de los párrafos precedentes en la que dicho polipéptido reduce el consumo de alimentos en ratas el 30 % o más con respecto al vehículo en el plazo de las primeras 24 horas después de la inyección subcutánea única de 30 nmol/kg **y** reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 30 % con respecto al vehículo en cualquier momento después de la inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg.

La presente invención se describirá ahora solo a modo de ejemplos.

### **EJEMPLOS**

#### 15 **ABREVIATURAS**

Algunas de las abreviaturas usadas en los ejemplos son las siguientes:

**Acm:** acetamidometilo

**HATU:** (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)

**HBTU:** hexafluorofosfato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3 tetrametiluronio

20 **Fmoc:** 9 H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilo

**Boc:** terc-butiloxycarbonilo

**Mtt:** 4-metiltrilito

**DCM:** diclorometano

**TIPS:** triisopropilsilano

25 **TFA:** ácido trifluoroacético

**NMP:** 1-metil-pirrolidin-2-ona

**HOAt:** 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

**DIC:** diisopropilcarbodiimida

**Trt:** trifenilmetilo

#### 30 **ENSAYOS**

En los siguientes ejemplos se hace referencia a los siguientes ensayos:

**ENSAYO (I)** - Protocolo experimental para la prueba de eficacia sobre el apetito usando un modelo de rata alimentado a voluntad

**ENSAYO (II)a** - Ensayo funcional - *ensayo de receptor de calcitonina y amilina humanas*

35 **ENSAYO (II)b** - Ensayo funcional – *ensayos de receptor de calcitonina de rata y amilina de rata*

**ENSAYO (III)** - Ensayos de fibrilación de ThT para la evaluación de la estabilidad física de formulaciones de proteína

**ENSAYO (IV)** - Determinación de la solubilidad

**ENSAYO (V)** - Determinación de la unión al receptor de amilina humana

40 **ENSAYO (VI)** - Determinación de la unión al receptor de amilina de rata

**ENSAYO (VII)** - Determinación de la unión al receptor de calcitonina humana

**ENSAYO (VIII)** - Determinación de la unión al receptor de calcitonina de rata

**ENSAYO (IX)** - pK - Determinación de T<sub>1/2</sub> en mini-cerdo

**ENSAYO (X)** - pK - Determinación de T<sub>1/2</sub> en rata

**ENSAYO (XI)** - Efecto de la administración subcutánea única de análogo sobre el calcio en plasma en ratas

5 **ENSAYO (XII)** - Efecto de la administración subcutánea única de análogo sobre el calcio en plasma en ratas

**ENSAYO (I) - Protocolo experimental para la prueba de eficacia sobre el apetito usando un modelo de rata alimentado a voluntad**

10 Se usan ratas Sprague Dawley (SD) de Taconic Europe, Dinamarca, para los experimentos. Las ratas tienen un peso corporal de 200-250 g al inicio del experimento. Las ratas llegan al menos 10-14 días antes del inicio del experimento para permitir la aclimatación al ámbito experimental. Durante este periodo los animales se manipulan al menos 2 veces. Después de la llegada, las ratas se alojan individualmente durante una semana en una fase de luz/oscuridad invertida (que significa que las luces están apagadas durante el día y encendidas durante la noche) durante dos semanas. Como las ratas normalmente son activas y comen la mayor parte de su consumo de alimentos diario durante el periodo oscuro, las ratas son dosificadas en la mañana justamente antes de que las luces se apaguen. Esta disposición produce la variación de datos más baja y la sensibilidad de la prueba más alta. El experimento se realiza en las jaulas hogar de las ratas y las ratas tienen acceso libre a comida y agua durante todo el periodo de aclimatación y el periodo de experimento. Cada dosis de derivado se prueba en un grupo de 5-8 ratas. Se incluye un grupo de vehículo de 6-8 ratas en cada conjunto de prueba. Las ratas se dosifican una vez según el peso corporal con 0,01-3 mg/kg de disolución administrada por vía intraperitoneal (ip), por vía oral (po) o por vía subcutánea (sc). El tiempo de dosificación se registra para cada grupo. Después de la dosificación, las ratas se devuelven a sus jaulas hogar, donde entonces tienen acceso a comida y agua. El consumo de comida se registra individualmente continuamente por registro en línea o manualmente cada hora durante 7 horas, y entonces después de 24 h y algunas veces 48 h. Al final de la sesión experimental, los animales se sacrifican.

25 Los datos individuales se registran en hojas de Microsoft Excel. Valores atípicos se excluyen después de aplicar la prueba de evaluación estadística de Grubbs para valores atípicos, y el resultado se presenta gráficamente usando el programa GraphPad Prism.

**ENSAYO (II) - Ensayos funcionales**

**Ensayo (II)a - Ensayo de receptor de calcitonina y amilina humanas**

**1. Resumen del ensayo de luciferasa**

30 La activación de receptores de calcitonina y amilina (coexpresión de proteínas que modifican la actividad de receptores de calcitonina y de receptores (RAMP)) conduce a aumentos de las concentraciones intracelulares de AMPc. Por consiguiente, la transcripción se activa por promotores que contienen múltiples copias del elemento de respuesta de AMPc (CRE). Así, es posible medir la actividad de amilina usando un gen indicador de luciferasa de CRE introducido en células BHK que también expresa receptores de calcitonina o de amilina.

35 **2. Construcción de línea celular de receptor de calcitonina (a) - y amilina 3(a)/CRE-luc.**

Se transfectó establemente una línea celular BHK570 con el receptor de calcitonina humana y un gen indicador de luciferasa sensible a CRE. La línea celular se transfectó adicionalmente con RAMP-3, usando métodos convencionales. Esto convierte el receptor de calcitonina en un receptor de amilina 3(a). Metotrexato, neomicina e higromicina son marcadores de selección para luciferasa, el receptor de calcitonina y RAMP-3, respectivamente.

40 **3. Ensayos de luciferasa**

Para realizar ensayos de actividad, se sembraron células de receptor de calcitonina de BHK (a) - o receptor de amilina 3(a)- /CRE-luc en placas de cultivo de 96 pocillos blancas a una densidad de aproximadamente 20.000 células/pocillo. Las células estuvieron en 100 µl de medio de crecimiento (DMEM con 10 % de FBS, 1 % de Pen/Strep, piruvato de Na 1 mM, metotrexato 250 nM, 500 µg/ml de neomicina y 400 µg/ml de higromicina). Después de la incubación durante la noche a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>, el medio de crecimiento se sustituyó por 50 µl/pocillo de medio de ensayo (DMEM (sin rojo de fenol), Glutamax™, 10 % de FBS y Hepes 10 mM, pH 7,4). Además, se añadieron 50 µl/pocillo de patrón o muestra en tampón de ensayo. Después de 3 horas de incubación a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>, se eliminó el medio de ensayo con patrón o muestra y se sustituyó por 100 µl/pocillo de PBS. Además, se añadieron 100 µl/pocillo de LuLite™. Las placas se taparon y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Finalmente, se midió la luminiscencia en un TopCounter (Packard) en modo SPC (recuento de fotón único).



**Ensayo (II)b - Ensayos de receptor de calcitonina de rata y amilina de rata****Resumen del ensayo de AMPc**

La activación de receptores de calcitonina y amilina (coexpresión de proteínas que modifican la actividad de receptores de calcitonina y de receptores (RAMP)) conduce a aumentos de las concentraciones intracelulares de AMPc. Con el fin de cuantificar los niveles de AMPc en células transitoriamente transfectadas, se usó el ensayo FlashPlate® de activación de adenilil ciclase de Perkin Elmer. El principio básico del ensayo FlashPlate® es una competición entre AMPc radioactivo y no radiactivo generado por las células para un número fijo de sitios de unión.

**Construcción de células de receptores de calcitonina de rata (a) - y amilina de rata 3(a).**

Se transfectaron células BHK tk'ts 13 transitoriamente con o bien receptor de calcitonina de rata (a) o receptor de amilina 3 (a) (receptor de calcitonina de rata (a) + RAMP3 de rata) usando FuGENE® 6 (Roche), según las recomendaciones del fabricante.

**Ensayo de AMPc**

24 horas después de la transfección transitoria, se añadieron células (células de receptor de calcitonina de rata (a) - o amilina de rata 3(a) -) (100.000 células/pocillo) a FlashPlates® de 96 pocillos con muestras o patrón en tampón de estimulación de FlashPlate con IBMX y se incubaron durante 30 min. Se creó mezcla de detección según el protocolo de los fabricantes y el centelleo se midió después de 3 h de incubación en TopCounter™ (Packard).

**ENSAYO (III) - Ensayo de fibrilación de ThT para la evaluación de la estabilidad física de formulaciones de proteína**

La baja estabilidad física de un polipéptido puede conducir a la formación de fibrillas de amiloide, que se observan como estructuras macromoleculares de tipo hilo bien ordenadas en la muestra con el tiempo produciendo la formación de gel. Esto ha sido medido tradicionalmente por inspección visual de la muestra. Sin embargo, ese tipo de medición es muy subjetiva y depende del observador. Por tanto, la aplicación de una sonda indicadora de molécula pequeña es mucho más ventajosa. Tioflavina T (ThT) es una sonda tal y tiene una firma de fluorescencia distinta cuando se une a fibrillas [Naiki et al. (1989) Anal. Biochem. 177, 244-249; LeVine (1999) Methods. Enzymol. 09, 274-284].

El transcurso de tiempo para la formación de fibrillas puede describirse por una curva sigmoide con la siguiente expresión [Nielsen et al. (2001) Biochemistry 40, 6036-6046]:

$$F = f_i + m_i t + \frac{f_f + m_f t}{1 + e^{-[(t-t_0)/\tau]}} \quad \text{Ec. (1)}$$

Aquí, F es la fluorescencia de ThT en el momento t. La constante t<sub>0</sub> es el tiempo necesario para alcanzar el 50 % de la máxima fluorescencia. Los dos parámetros importantes que describen la formación de fibrillas son el tiempo de desfase calculado por t<sub>0</sub> - 2τ y la constante de velocidad aparente k<sub>ap</sub> = 1/τ.

La formación de un producto intermedio parcialmente plegado del polipéptido se sugiere como un mecanismo de iniciación general para la fibrilación. Algunos de aquellos productos intermedios nuclean para formar un molde sobre el que productos intermedios adicionales pueden ensamblarse y la fibrilación avanza. El tiempo de desfase se corresponde con el intervalo en el que la masa crítica del núcleo se acumula y la constante de velocidad aparente es la tasa con la que se forma la propia fibrilla.

**Preparación de muestras**

Se prepararon muestras recientemente antes de cada ensayo. Cada composición de muestra se describe en cada ejemplo. El pH de la muestra se ajustó al valor deseado usando cantidades apropiadas de NaOH concentrado y HClO<sub>4</sub> o HCl. Se añadió tioflavina T a las muestras de una disolución madre en H<sub>2</sub>O a una concentración final de 1 μM.

Se dispusieron alícuotas de muestra de 200 μl en una placa de microtitulación de 96 pocillos (Packard OptiPlate™-96, poliestireno blanco). Normalmente, se dispusieron cuatro u ocho réplicas de cada muestra (correspondientes a una condición de prueba) en una columna de pocillos. La placa se selló con Scotch Pad (Qiagen).

**Incubación y medición de la fluorescencia**

Se hicieron incubación a temperatura dada, agitación y medición de la emisión de fluorescencia de ThT en un lector de placas de fluorescencia Fluoroskan Ascent FL o lector de placas Varioskan (Thermo Labsystems). La temperatura se ajustó a 37 °C. La agitación orbital se ajustó a 960 rpm con una amplitud de 1 mm en todos los datos presentados. Se hizo medición de fluorescencia usando excitación a través de un filtro de 444 nm y medición de emisión a través de un filtro de 485 nm.

Cada serie se inició incubando la placa a la temperatura del ensayo durante 10 min. La placa se midió cada 20 minutos durante un periodo de tiempo deseado. Entre cada medición, la placa se agitó y se calentó como se describe.

#### **Manipulación de datos**

- 5 Se guardaron los puntos de medición en formato de Microsoft Excel para el procesamiento adicional y el dibujo de curvas y se realizó el ajuste usando GraphPad Prism. La emisión de fondo de ThT en ausencia de fibrillas fue despreciable. Los puntos de datos normalmente son una media de cuatro u ocho muestras y se muestran con barras de error de la desviación estándar. Solo los datos obtenidos en el mismo experimento (es decir, muestras en la misma placa) se presentan en el mismo gráfico, asegurando una medida relativa de la fibrilación entre experimentos.
- 10 El conjunto de datos puede ajustarse a la Ec. (1). Sin embargo, como las curvas sigmoides completas en este caso no siempre se logran durante el tiempo de medición, el grado de fibrilación se expresa como la fluorescencia de ThT tabulada como la media de las muestras y se muestra con la desviación estándar en diversos momentos de tiempo.

#### **Medición de concentraciones iniciales y finales**

- 15 Se midió la concentración de polipéptido en cada una de las formulaciones probadas tanto antes de la aplicación en ensayo de fibrilación de ThT ("Inicial") como después del fin de la fibrilación de ThT ("Después del ensayo de ThT"). Las concentraciones se determinaron por métodos de HPLC inversa usando un patrón de pramlintida como referencia. Antes de la medición después del fin se recogieron 150 µl de cada uno de la réplica y se transfirieron a un tubo de Eppendorf. Éstos se centrifugaron a 30000 g durante 40 min. Los sobrenadantes se filtraron a través de un filtro de 0,22 µm antes de la aplicación en el sistema de HPLC.

#### **ENSAYO (IV) - Determinación de la solubilidad**

- 20 El polipéptido se disolvió en agua a -500 nmol/ml y se mezcló 1:1 con una serie de tampones (glicilglicina 100 mM a pH 3,0, glicilglicina 100 mM a pH 4,0, glicilglicina 100 mM a pH 5,0, bistrispropano 100 mM a pH 6,0, bistrispropano 100 mM a pH 6,5, bistrispropano 100 mM a pH 7,0, bistrispropano 100 mM a pH 7,5, bistrispropano 100 mM a pH 8,0). Después de 18 horas a temperatura ambiente, las muestras se centrifugaron y se determinó la concentración de polipéptido por UPLC.

#### **ENSAYO (V) - Determinación de la unión al receptor de amilina humana**

- 30 Se realizó el ensayo de unión usando perlas del ensayo de proximidad de centelleo (SPA) (RPNQ0001) de PerkinElmer y se usaron membranas celulares de células de amilina 3(a)/CRE-luc (como se describe en el Ensayo (II)). Las membranas se prepararon del siguiente modo; las células se aclararon con PBS y se incubaron con Versene durante aproximadamente 5 min antes de la recogida. Las células se lavaron con PBS y se centrifugó la suspensión de células durante 5 min a 1000 rpm. Las células se homogeneizaron (Ultra-turrax) en un tampón que contenía Na-HEPES 20 mM y EDTA 10 mM (pH 7,4) y se centrifugaron a 20.000 rpm durante 15 min. El sedimento resultante se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó (20.000 rpm, 15 min) en un tampón que contenía Na-HEPES 20 mM y EDTA 0,1 mM (pH 7,4, tampón 2). El sedimento resultante se resuspendió en tampón 2 y se midió la concentración de proteína (ensayo de proteína de BCA, Pierce). El homogeneizado se mantuvo frío durante el procedimiento entero. Las membranas se mantuvieron a -80 °C hasta uso. El ensayo se realizó en una Optiplate de 384 pocillos (PerkinElmer) en un volumen total de 40 µl. Las membranas se mezclaron con perlas de SPA. La concentración final de membranas 35 ng/µl final y perlas de SPA fue 0,05 mg/pocillo. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo (Hepes 50 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, 0,1 % de OA y 0,02 % de Tween20). Se disolvió el radioligando <sup>125</sup>I-amilina de rata (NEX448 PerkinElmer) en tampón de ensayo y se añadió a la Optiplate a una concentración final de 50 pM/pocillo (aprox. 20.000 cpm/10 µl). La mezcla final se incubó con agitación a 400 rpm durante 120 min a 25 °C antes de la centrifugación (1500 rpm, 10 min). Las muestras se analizaron en TopCounter™ (Packard). La CI<sub>50</sub> se calculó usando (análisis de competición de unión a un sitio) GraphPad Prism5 como una medida de la afinidad por el receptor.

#### **ENSAYO (VI) - Determinación de la unión al receptor de amilina de rata**

- 50 El ensayo se realizó como se ha descrito anteriormente (Ensayo (V) - Determinación de la unión al receptor de amilina humana) con la excepción que los presentes inventores usaron membranas preparadas a partir de células BHK tk'ts 13 que se transfectaron transitoriamente con el receptor de calcitonina de rata RAMP 3 de rata a una relación equimolar (1:2). Las células BHK tk'ts 13 se transfectaron transitoriamente con receptor de calcitonina de rata usando FuGENE® 6 (Roche), según las recomendaciones del fabricante. Las células se cultivaron en DMEM con 10 % de FBS y 1 % de Pen/Strep. Aproximadamente 48 horas después de la transfección, se recogieron las células y se prepararon membranas.

**ENSAYO (VII) - Determinación de la unión al receptor de calcitonina humana**

El ensayo de unión se realizó usando perlas del ensayo de proximidad de centelleo (SPA) (RPNQ0001) de PerkinElmer y membranas celulares preparadas a partir de una línea celular BHK tk'ts 13 se transfectaron establemente con el receptor de calcitonina humana y un gen indicador de luciferasa sensible a CRE. Se prepararon membranas del siguiente modo; las células se aclararon con PBS y se incubaron con Versene durante aproximadamente 5 min antes de la recogida. Las células se lavaron con PBS y la suspensión de células se centrifugó durante 5 min a 1000 rpm. Las células se homogeneizaron (Ultra-turrax) en un tampón que contenía Na-HEPES 20 mM y EDTA 10 mM (pH 7,4) y se centrifugaron a 20.000 rpm durante 15 min. El sedimento resultante se resuspendió, se homogeneizó y se centrifugó (20.000 rpm, 15 min) en un tampón que contenía Na-HEPES 20 mM y EDTA 0,1 mM (pH 7,4, tampón 2). El sedimento resultante se resuspendió en tampón 2 y se midió la concentración de proteína (ensayo de proteína BCA, Pierce). El homogeneizado se mantuvo frío durante el procedimiento entero. Las membranas se mantuvieron a -80 °C hasta uso. El ensayo se realizó en una Optiplate de 384 pocillos (PerkinElmer) en un volumen total de 40 ul. Las membranas se mezclaron con perlas de SPA. La concentración final de membranas 35 ng/ul final y la concentración final de perlas de SPA fue 0,05 mg/pocillo. Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO y se diluyeron adicionalmente en tampón de ensayo (Hepes 50 mM, pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM, 0,1 % de OA y 0,02 % de Tween20). Se disolvió el radioligando <sup>125</sup>I-calcitonina (NEX422 PerkinElmer) en tampón de ensayo y se añadió a la Optiplate a una concentración final de 75 pM/pocillo (aprox. 30.000cpm/10 ul). La mezcla final se incubó durante 120 min con agitación a 400 rpm a 25 °C antes de la centrifugación (1500 rpm, 10 min). Las muestras se analizaron en TopCounter™ (Packard). La CI<sub>50</sub> se calculó usando (análisis de competición de unión a un sitio) GraphPad Prism5 como una medida de la afinidad por el receptor.

**ENSAYO (VIII) - Determinación de la unión al receptor de calcitonina de rata**

El ensayo se realizó como se ha descrito anteriormente (Ensayo (VII) - Determinación de la unión al receptor de calcitonina humana) con la excepción que los presentes inventores usaron membranas preparadas a partir de células BHK tk'ts 13 que se transfectaron transitoriamente con el receptor de calcitonina de rata. Las células BHK tk'ts 13 se transfectaron transitoriamente con receptor de calcitonina de rata usando FuGENE® 6 (Roche), según las recomendaciones del fabricante. Las células se cultivaron en DMEM con 10 % de FBS y 1 % de Pen/Strep. Aproximadamente 48 horas después de la transfección, se recogieron las células y se prepararon las membranas.

**ENSAYO (IX) - pK - Determinación de T<sub>1/2</sub> en mini-cerdo**

T<sub>1/2</sub> es la semivida terminal = ln2/λ<sub>z</sub> de un compuesto en plasma. λ<sub>z</sub> es la constante de velocidad de primer orden asociada a la porción terminal (lineal logarítmica) de la curva de concentración plasmática-tiempo y se estima por la regresión lineal del tiempo frente al logaritmo de la concentración.

Se determinan los valores de T<sub>1/2</sub> de los análogos de amilina de la invención por estudios farmacocinéticos en mini-cerdos de Göttingen macho de Ellegaard Göttingen Minipigs ApS y se siguen los principios de cuidado de animales de laboratorio.

Se dejó un periodo de aclimatación de aproximadamente 6-10 días antes de que los animales entraran en el estudio. Al inicio del periodo de aclimatación, los mini-cerdos tuvieron aproximadamente 5 a 12 meses de edad y en el intervalo de peso de 7-35 kg. Los mini-cerdos tuvieron insertados dos catéteres venosos centrales que se usaron para el muestreo de sangre.

Los estudios se realizaron en una sala para animales que estaba iluminada para dar un ciclo de aprox. 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Los animales se alojaron individualmente.

Los animales tuvieron acceso libre a agua potable de calidad doméstica durante el estudio, pero normalmente ayunaron desde por la noche antes de la dosificación hasta aprox. 6-12 horas después de la dosificación. Los animales se pesaron al llegar y en los días de dosificación.

En los presentes estudios, las sustancias de prueba se administraron por vía subcutánea en dosis de aprox. 2 nmol/kg. Los animales recibieron una inyección subcutánea única. La inyección subcutánea se administró en el lado derecho del cuello, aproximadamente 5-7 cm de la oreja y 7-9 cm del centro del cuello. Las inyecciones se administraron con un tapón en la aguja, permitiendo que se introdujeran aprox. 0,5 cm de la aguja. Cada sustancia de prueba se administró a normalmente tres, pero en algunos casos dos o cuatro animales.

Se obtuvo un perfil de concentración plasmática-tiempo completo, empleando 12-16 puntos de muestreo, de cada animal. En el ejemplo, las muestras de sangre se recogieron según el siguiente programa: Después de la administración subcutánea:

Predosis (0), 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 168 y 240 horas después de inyección.

En algunos casos también se tomaron muestras de sangre adicionales hasta 288 horas después de la inyección.

En cada momento de muestreo, se extrajeron 0,5 a 2 ml de sangre de cada animal. Las muestras de sangre se tomaron mediante el catéter venoso central.

5 Las muestras de sangre se recogieron en tubos de ensayo de EDTA (es decir, Sarstedt Micro tube 1,3 ml K3E). Las muestras de sangre se mantuvieron sobre hielo durante máx. 20 min antes de la centrifugación. El plasma se separó usando centrifugación (es decir, a 4 °C, 10 min, 1500 g) y se transfirió inmediatamente a tubos Micronic. Se transfirieron aproximadamente 200 µl de plasma a cada tubo Micronic. El plasma se almacenó a -20 °C hasta que se ensayó. Las muestras de plasma se ensayaron para el contenido de amilina usando un ensayo de ELISA.

10 Se analizaron los perfiles de concentración plasmática-tiempo por un análisis farmacocinético no compartimental (NCA) usando WinNonlin Professional 5.0 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, EE.UU.). Se realizó NCA usando los perfiles de concentración plasmática-tiempo individuales de cada animal.  $T_{1/2}$  es la semivida terminal =  $\ln 2/\lambda_z$  y se determinó a partir de  $\lambda_z$ , la constante de velocidad de primer orden asociada a la porción terminal (lineal logarítmica) de la curva, estimada por regresión lineal del tiempo frente a la concentración logarítmica.

#### **Ensayo de plasma de ELISA para la cuantificación de amilina**

15 El ELISA de amilina humana es un inmunoensayo de sándwich basado en anticuerpo monoclonal para determinar los niveles de amilina en plasma humano. El anticuerpo de captura reconoce amilina humana, ácido de amilina (amilina desamidada), un fragmento de 1-20 de amilina, pero no amilina reducida. El anticuerpo de detección se une a amilina humana reducida o no reducida, pero no a ácido de amilina y se compleja con estreptavidina-fosfatasa alcalina. El sustrato, fosfato de 4-metilumbeliferilo, se aplica al sándwich completo y la señal fluorescente, monitorizada a 355 nm/460 nm, es proporcional a la cantidad de amilina presente en la muestra.

#### **20 Método de EM para la cuantificación de amilina**

Se diluyen 40 µl de plasma con 120 µl de 66,67 % de EtOH + 1 % de HCOOH y se mezclan. Se centrifuga durante 20 min a 13000 rpm, 4 °C. El sobrenadante se analiza por un método de CL-EM en un Sciex API 3000 y se cuantifica con un patrón preparado en plasma.

#### **ENSAYO (X) - pK - Determinación de $T_{1/2}$ en rata**

25  $T_{1/2}$  es la semivida terminal =  $\ln 2/\lambda_z$  de un compuesto en plasma.  $\lambda_z$  es la constante de velocidad de primer orden asociada a la porción terminal (lineal logarítmica) de la curva de concentración plasmática-tiempo y se estima por la regresión lineal del tiempo frente al logaritmo de la concentración.

Se determinan los valores de  $T_{1/2}$  de los análogos de amilina de la invención por estudios farmacocinéticos en ratas Sprague Dawley macho, de Taconic Europe, y se siguen los principios de cuidado de animales de laboratorio.

30 Se dejó un periodo de aclimatación de aproximadamente 7 días antes de que los animales entraran en el estudio. Al inicio del periodo de aclimatación, las ratas estuvieron en el intervalo de peso de 300-400 g. Las ratas tuvieron insertados catéteres permanentes en la arteria carótida que se usaron para el muestreo de sangre.

35 Los estudios se realizaron en una sala para animales que estaba iluminada para dar un ciclo de aprox. 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. Los animales se alojaron individualmente debido a los catéteres y tuvieron comida y agua a voluntad. Los animales se pesaron en los días de la dosificación.

En los presentes estudios, las sustancias de prueba se administraron por vía subcutánea en dosis de aprox. 20 nmol/kg. Los animales recibieron una inyección subcutánea única en el cuello usando una aguja 25G con jeringa. Cada sustancia de prueba se administró a normalmente tres pero en algunos casos dos o cuatro animales.

40 Se obtuvo un perfil de concentración plasmática-tiempo completo, empleando 8-10 puntos de muestreo, de cada animal. En el ejemplo, las muestras de sangre se recogieron según el siguiente programa: Después de la administración subcutánea:

Predosis (0), 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 12, 24, 48 y 72 horas después de la inyección.

En cada momento de muestreo, se extrajeron 0,08 a 0,10 ml de sangre de cada animal. Las muestras de sangre se tomaron mediante el catéter.

45 Las muestras de sangre se recogieron en tubos de ensayo de EDTA. Las muestras de sangre se mantuvieron sobre hielo durante máx. 20 min antes de la centrifugación. El plasma se separó usando centrifugación (es decir, a 4 °C, 10 min, 1500 g) y se transfirió inmediatamente a tubos Micronic o placas de PCR. Se transfirieron aproximadamente 40 µl de plasma y se almacenó a -20 °C hasta que se ensayó. Las muestras de plasma se ensayaron para el contenido de amilina usando un ensayo de ELISA.

50 Se analizaron los perfiles de concentración plasmática-tiempo por un análisis farmacocinético no compartimental (NCA) usando WinNonlin Professional 5.0 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, EE.UU.). Se realizó NCA usando los perfiles de concentración plasmática-tiempo individuales de cada animal.  $T_{1/2}$  es la semivida terminal =  $\ln 2/\lambda_z$  y se

determinó a partir de  $\lambda_z$ , la constante de velocidad de primer orden asociada a la porción terminal (lineal logarítmica) de la curva, estimada por regresión lineal del tiempo frente a la concentración logarítmica.

#### **ENSAYO (XI) - Efecto de la administración subcutánea única de análogo sobre el calcio en plasma en ratas**

5 Se aclimataron ratas macho Sprague-Dawley (Taconic Europe, -250 g en la fecha de prueba) a ciclo de luz del día invertido (las luces se encienden de 10 PM a 10 AM) y alojamiento individual en el sistema de monitorización del consumo de alimentos en línea (Ellegaard MBRose, Dinamarca) antes del comienzo del estudio. Las ratas se dividieron en grupos de cinco y se dosificaron por vía subcutánea con el compuesto de prueba (30 nmol/kg) y se monitorizó el consumo de alimentos durante 48 horas después. Los datos se ilustran en gráficos como media  $\pm$  EEM. La reducción del consumo de alimentos a partir de la administración del compuesto se correlaciona positivamente con la unión del compuesto al receptor de amilina.

#### **ENSAYO (XII) - Efecto de la administración subcutánea única de análogo sobre el calcio en plasma en ratas**

15 Se aclimataron ratas macho Wistar (Taconic Europe, -250 g en la fecha de prueba) para la manipulación antes del estudio. Las ratas se dividieron en grupos de cinco y se dosificaron por vía subcutánea con el compuesto de prueba a tiempo=0. A tiempo T= -15 min; 1 h, 2 h, 4 h, 7 h, 12 h y 24 h se obtuvo una muestra de sangre y se analizó el plasma estabilizado en heparina para el calcio total (Cobas, Hitachi). Los datos se ilustran en gráficos como media  $\pm$  EEM.

#### **PREPARACIONES**

20 Las secuencias de polipéptidos se prepararon según las síntesis de péptidos mencionadas a continuación y los compuestos como se presentan en las tablas (por ejemplo, Tabla 2 o Tabla 3) se prepararon según las síntesis mencionadas a continuación.

25 Un método de síntesis de polipéptidos era por química de Fmoc en un sintetizador de polipéptidos Liberty basado en microondas (CEM Corp., North Carolina). La resina fue Tentagel S RAM con una carga de aproximadamente 0,25 mmol/g o PAL-ChemMatrix con una carga de aproximadamente 0,43 mmol/g. La química de acoplamiento fue DIC/HOAt en NMP usando disoluciones de aminoácido de 0,3 M en NMP y un exceso molar de 6-8 veces. Las condiciones de acoplamiento fueron 5 minutos a hasta 70 °C. La desprotección fue con 5 % de piperidina en NMP a hasta 70 °C. Los aminoácidos protegidos usados fueron aminoácidos de Fmoc estándar (suministrados de, por ejemplo, Anaspec o Novabiochem) disueltos a 0,3 M en NMP que contenía HOAt 0,3 M.

30 Otro método de síntesis de polipéptidos era por química de Fmoc en un sintetizador de polipéptidos Prelude (Protein Technologies, Arizona). La resina fue Tentagel S RAM con una carga de aproximadamente 0,25 mmol/g o PAL-ChemMatrix con una carga de aproximadamente 0,43 mmol/g. La química de acoplamiento fue DIC/HOAt en NMP usando disoluciones de aminoácido de 0,3 M en NMP y un exceso molar de 6-8 veces. Las condiciones de acoplamiento fueron acoplamientos simples o dobles durante 1 o 2 horas a temperatura ambiente. La desprotección fue con 20 % de piperidina en NMP. Los aminoácidos protegidos usados fueron aminoácidos de Fmoc estándar (suministrados de, por ejemplo, Anaspec o Novabiochem) disueltos a 0,3 M en NMP que contenía HOAt 0,3 M.

35 Otro método de síntesis de polipéptidos era en un sintetizador de polipéptidos 433 de Applied Biosystems a escala de 0,25 mmoles o 1,0 mmol usando los protocolos FastMoc UV suministrados por el fabricante que emplean acoplamientos mediados por HBTU o HATU en NMP, y monitorización UV de la desprotección del grupo de protección Fmoc. La resina de partida usada para la síntesis de las amidas de polipéptido era la resina Rink-Amide. Los aminoácidos protegidos usados fueron aminoácidos de Fmoc estándar (suministrados de, por ejemplo, Anaspec o Novabiochem) suministrados en cartuchos previamente pesados adecuados para el sintetizador ABI433A.

45 Cuando se deseó una modificación química de un cadena lateral de lisina, la lisina se incorporó como Lys(Mtt) y el aminoácido del extremo N o bien se incorporó en la secuencia como un aminoácido Boc o bien, si el aminoácido del extremo N se incorporó como un aminoácido de Fmoc, el grupo de Fmoc se eliminó y el extremo N se protegió mediante tratamiento con 6 equivalentes de Boc-carbonato y 6 equivalentes de DIPEA en NMP durante 30 minutos. La resina se lavó con NMP y DCM y el grupo Mtt se eliminó suspendiendo la resina en hexafluoroisopropanol puro durante 20 minutos seguido de lavado con DCM y NMP. La modificación química de la lisina se realizó añadiendo uno o más de los elementos constructivos enumerados a continuación por los mismos métodos que se usan para la síntesis de polipéptidos, es decir, por una o más etapas automatizadas en Liberty o ABI 433 o por una o más etapas de acoplamiento manual a temperatura ambiente. Después de la síntesis, la resina se lavó con DCM y se secó, y el polipéptido se escindió de la resina por un tratamiento de 2 horas con TFA/TIPS/agua (92,5/5/2,5 o 95/2,5/2,5), seguido de precipitación con 4 volúmenes de dietil éter, lavando adicionalmente con dietil éter y secando. Si el polipéptido contuvo cisteínas protegidas con grupos Acm, el polipéptido se redisolvió en agua a 2-5 mg/ml, se ajustó el pH a por debajo de 4, y se formó puente disulfuro mediante tratamiento con 4 eq. de yodo (2 % en peso/volumen en metanol) durante 15 minutos. Alternativamente, el puente disulfuro se formó sobre la resina usando Trt como el grupo protector para cisteína y tratando con 10 equivalentes de yodo en NMP durante 1 hora. En este caso, el polipéptido en bruto se purificó directamente después de la escisión y precipitación del dietil éter.

Purificación: El polipéptido en bruto se purificó por HPLC semipreparativa en una columna de 20 mm x 250 mm rellena con o bien sílice 5 $\mu$  o bien 7 $\mu$  C-18. Se bombearon disoluciones de polipéptido sobre la columna de HPLC y los polipéptidos precipitados se disolvieron en 5 ml de 50 % de ácido acético-H<sub>2</sub>O y se diluyó a 20 ml con H<sub>2</sub>O y se inyectó en la columna que entonces se eluyó con un gradiente de 40-60 % de CH<sub>3</sub>CN en 0,1 % de TFA 10 ml/min durante 50 min a 40 °C. Se recogieron fracciones que contenían el polipéptido. El polipéptido purificado se liofilizó después de la dilución del eluato con agua.

Para el análisis de fracciones de HPLC y producto final se realizó análisis de RP-HPLC usando detección UV a 214 nm y, por ejemplo, una columna de sílice Vydac 218TP54 4,6 mm x 250 mm 5 $\mu$  C-18 (The Separations Group, Hesperia, EE.UU.) y se eluyó a, por ejemplo, 1 ml/min a 42 °C. Casi siempre se usó una de cuatro condiciones de elución diferentes:

A1: Equilibrio de la columna con un tampón que consiste en (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0,1 M, que se ajustó a pH 2,5 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y elución por un gradiente de 0 % al 60 % de CH<sub>3</sub>CN en el mismo tampón durante 50 min.

B1: Equilibrio de la columna con 0,1 % de TFA / H<sub>2</sub>O y elución por un gradiente de 0 % de CH<sub>3</sub>CN / 0,1 % de TFA / H<sub>2</sub>O al 60 % de CH<sub>3</sub>CN / 0,1 % de TFA / H<sub>2</sub>O durante 50 min.

B6: Equilibrio de la columna con 0,1 % de TFA / H<sub>2</sub>O y elución por un gradiente de 0 % de CH<sub>3</sub>CN / 0,1 % de TFA / H<sub>2</sub>O al 90 % de CH<sub>3</sub>CN / 0,1 % de TFA / H<sub>2</sub>O durante 50 min.

Alternativamente, se realizó el análisis de RP-HPLC usando detección UV a 214 nm y una columna de sílice Symmetry 300, 3,6 mm x 150mm, 3,5 $\mu$  C-18 (Waters) que se eluyó a 1 ml/min a 42 °C.

B4: Equilibrio de la columna con 0,05 % de TFA / H<sub>2</sub>O y elución por un gradiente de 5 % de CH<sub>3</sub>CN / 0,05 % de TFA / H<sub>2</sub>O a 95 % de CH<sub>3</sub>CN / 0,05 % de TFA / H<sub>2</sub>O durante 15 min.

La identidad del polipéptido se confirmó por MALDI-MS en un Bruker Microflex.

Los polipéptidos preparados se muestran en la Tabla 2 (presentada anteriormente):

#### **Unión a receptores de amilina humana**

Los datos *in vitro* referentes a la unión a receptores de amilina humana se muestran en la Tabla 4 (a continuación).

La Tabla 4 desvela compuestos que tienen un valor de Cl<sub>50</sub> de R-amilina-h de menos de 1200 pM. Detalles del resto de unión a albúmina, conector y sitios de acilación se han eliminado de estas tablas. Para información estructural completa consulte por favor la entrada con un número de compuesto correspondiente en la Tabla 2. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

**Tabla 4**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1177
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	1131
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	996
7	14E, 17R, 21P, 26P	674
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72
9	14E, 17R, 21P, 27P	143
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196
15	14E, 17R, 21P, 27P	597
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554
19	14E, 17R, 21P, 27P	556
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217
21	17R, 21P, 27P	585
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794
23	17R, 21P, 27P, 35E	871
24	17R, 21P, 27P	1138
25	17R, 21P, 27P, 35E	768
26	17R, 21P, 27P, 35E	532
27	17R, 21P, 27P, 35E	837
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	915
34	17R, 21P, 27P, 35K	1139
35	17R, 21P, 27P, 35K	970
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	970
38	17R, 21P, 27P, 35R	249
39	17R, 21P, 27P, 34R	665
40	17R, 21P, 27P, 34H	549
41	17R, 21P, 27P	427
42	17R, 21P, 27P	264
43	17R, 21P, 27P	76
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
48	17R, 21P, 27P	443
49	17R, 21P, 27P, 31P	1191
50	17R, 21P, 27P, 34P	38
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88
59	14D, 17R, 21K, 27P, 35D	1193
60	17R, 21P, 27P, 35H	695
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88
69	14H, 17R, 21P, 27P	133
70	14H, 17R, 21P, 27P	169
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666
76	17R, 21P, 27P, 34H	215
77	17R, 21P, 27P, 34H	428
78	17R, 21P, 27P, 34R	602
79	17R, 21P, 27P, 34R	790
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271



ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
82	14R, 17R, 21P, 27P	636
83	14R, 17R, 21P, 27P	939
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876
86	17R, 21P, 27P, 34H	833
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160
90	14H, 17R, 21P, 27P	61
91	17R, 21P, 27P, 34H	119
92	14H, 17R, 21P, 27P	179
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148
95	17R, 21P, 27P, 34R	967
96	17R, 21P, 27P, 31P	166
97	17R, 21P, 27P, 34H	568
98	17R, 21P, 27P, 34P	91
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326
111	17R, 21P, 27P, 34H	580
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037
113	17R, 21P, 27P, 34H	382
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	1187
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266

**Tabla 4a**

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	996
7	14E, 17R, 21P, 26P	674
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72
9	14E, 17R, 21P, 27P	143
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196
15	14E, 17R, 21P, 27P	597
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554
19	14E, 17R, 21P, 27P	556
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217
21	17R, 21P, 27P	585
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794
23	17R, 21P, 27P, 35E	871
25	17R, 21P, 27P, 35E	768
26	17R, 21P, 27P, 35E	532
27	17R, 21P, 27P, 35E	837
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	915
35	17R, 21P, 27P, 35K	970
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	970
38	17R, 21P, 27P, 35R	249
39	17R, 21P, 27P, 34R	665
40	17R, 21P, 27P, 34H	549
41	17R, 21P, 27P	427
42	17R, 21P, 27P	264
43	17R, 21P, 27P	76
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344
48	17R, 21P, 27P	443
50	17R, 21P, 27P, 34P	38
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88
60	17R, 21P, 27P, 35H	695
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88
69	14H, 17R, 21P, 27P	133
70	14H, 17R, 21P, 27P	169
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666
76	17R, 21P, 27P, 34H	215
77	17R, 21P, 27P, 34H	428
78	17R, 21P, 27P, 34R	602
79	17R, 21P, 27P, 34R	790
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271
82	14R, 17R, 21P, 27P	636
83	14R, 17R, 21P, 27P	939
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876
86	17R, 21P, 27P, 34H	833
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
90	14H, 17R, 21P, 27P	61
91	17R, 21P, 27P, 34H	119
92	14H, 17R, 21P, 27P	179
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148
95	17R, 21P, 27P, 34R	967
96	17R, 21P, 27P, 31P	166
97	17R, 21P, 27P, 34H	568
98	17R, 21P, 27P, 34P	91
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326
111	17R, 21P, 27P, 34H	580
113	17R, 21P, 27P, 34H	382
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266

**Tabla 4b**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374
7	14E, 17R, 21P, 26P	674
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72
9	14E, 17R, 21P, 27P	143
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196
15	14E, 17R, 21P, 27P	597
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554
19	14E, 17R, 21P, 27P	556
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217
21	17R, 21P, 27P	585
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794
25	17R, 21P, 27P, 35E	768
26	17R, 21P, 27P, 35E	532
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403
38	17R, 21P, 27P, 35R	249

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)
39	17R, 21P, 27P, 34R	665
40	17R, 21P, 27P, 34H	549
41	17R, 21P, 27P	427
42	17R, 21P, 27P	264
43	17R, 21P, 27P	76
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344
48	17R, 21P, 27P	443
50	17R, 21P, 27P, 34P	38
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88
60	17R, 21P, 27P, 35H	695
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88
69	14H, 17R, 21P, 27P	133
70	14H, 17R, 21P, 27P	169
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666
76	17R, 21P, 27P, 34H	215

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)
77	17R, 21P, 27P, 34H	428
78	17R, 21P, 27P, 34R	602
79	17R, 21P, 27P, 34R	790
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271
82	14R, 17R, 21P, 27P	636
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750
90	14H, 17R, 21P, 27P	61
91	17R, 21P, 27P, 34H	119
92	14H, 17R, 21P, 27P	179
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148
96	17R, 21P, 27P, 31P	166
97	17R, 21P, 27P, 34H	568
98	17R, 21P, 27P, 34P	91
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326
111	17R, 21P, 27P, 34H	580
113	17R, 21P, 27P, 34H	382
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163



ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266

**Tabla 4c**

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72
9	14E, 17R, 21P, 27P	143
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196
15	14E, 17R, 21P, 27P	597
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554
19	14E, 17R, 21P, 27P	556
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217
21	17R, 21P, 27P	585
26	17R, 21P, 27P, 35E	532
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403
38	17R, 21P, 27P, 35R	249
40	17R, 21P, 27P, 34H	549
41	17R, 21P, 27P	427
42	17R, 21P, 27P	264
43	17R, 21P, 27P	76
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344
48	17R, 21P, 27P	443
50	17R, 21P, 27P, 34P	38
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88
69	14H, 17R, 21P, 27P	133
70	14H, 17R, 21P, 27P	169
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104
76	17R, 21P, 27P, 34H	215
77	17R, 21P, 27P, 34H	428
78	17R, 21P, 27P, 34R	602
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271
82	14R, 17R, 21P, 27P	636
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750
90	14H, 17R, 21P, 27P	61
91	17R, 21P, 27P, 34H	119
92	14H, 17R, 21P, 27P	179
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148
96	17R, 21P, 27P, 31P	166
97	17R, 21P, 27P, 34H	568
98	17R, 21P, 27P, 34P	91
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326
111	17R, 21P, 27P, 34H	580
113	17R, 21P, 27P, 34H	382
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266

#### **Unión a receptores de amilina humana y receptores de calcitonina humana**

Los datos *in vitro* referentes a la unión a receptores de amilina humana y receptores de calcitonina humana y los valores de selectividad correspondientes se muestran en la Tabla 5 (a continuación).

- 5 La Tabla 5 presenta compuestos que tienen un valor de Cl<sub>50</sub> de R-amilina-h de menos de 1200 pM y una relación de unión a CTh/amilina-h de al menos 10 - se presentan en la Tabla 5a (a continuación). Detalles del resto de unión a albúmina, conector y sitios de acilación se han eliminado de estas tablas. Para información estructural completa consulte por favor la entrada con un número de compuesto correspondiente en la Tabla 2. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

**Tabla 5**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)	Relación de unión a CTh/amilina-h
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1177	32473	27,6
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	19538	47,5
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	1131	19505	17,3
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321	688	2,1
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374	537	1,4
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	996	19950	20,0
7	14E, 17R, 21P, 26P	674	11140	16,5
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72	38	0,5
9	14E, 17R, 21P, 27P	143	1142	8,0
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82	99	1,2
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105	101	1,0
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142	353	2,5
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264	305	1,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196	432	2,2
15	14E, 17R, 21P, 27P	597	15510	26,0
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894	17070	19,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878	10940	12,5

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)</b>	<b>Relación de unión a CTh/ amilina-h</b>
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554	5087	9,2
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	20390	36,7
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217	787	3,6
21	17R, 21P, 27P	585	14240	24,4
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794	9729	12,3
23	17R, 21P, 27P, 35E	871	21810	25,0
24	17R, 21P, 27P	1138	102400	90,0
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	43390	56,5
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	25265	47,5
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	34545	41,3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610	12522	20,5
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577	8006	13,9
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	21650	23,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204	3259	16,0
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100	1088	10,9
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	915	3606	3,9
34	17R, 21P, 27P, 35K	1139	73390	64,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	48750	50,3
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403	6305	15,7
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	970	2184	2,3
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	21170	84,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	665	19280	29,0
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	17057	31,1
41	17R, 21P, 27P	427	21310	49,9
42	17R, 21P, 27P	264	8105	30,7
43	17R, 21P, 27P	76	2636	34,7
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	4872	17,7
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	14790	26,8
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	9530	48,9
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	15460	44,9
48	17R, 21P, 27P	443	30870	69,7
49	17R, 21P, 27P, 31P	1191	12861	10,8
50	17R, 21P, 27P, 34P	38	1380	36,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	31065	37,5

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)</b>	<b>Relación de unión a CTh/ amilina-h</b>
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	56874	81,6
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52	5383	103,5
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30	4382	146,1
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	2175	51,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49	2088	42,6
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	15300	133,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	9626	109,4
59	14D, 17R, 21K, 27P, 35D	1193	5143	4,3
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	31410	45,2
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122	8111	66,7
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98	6174	63,0
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	129600	157,1
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	55970	126,1
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	53461	82,4
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	18020	45,5
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90	4633	51,6
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	5664	64,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	133	8680	65,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	10280	60,8
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48	1535	32,0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	42410	246,6
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104	5377	51,7
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	79875	101,0
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	60870	91,4
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	17207	80,0
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	50664	118,4
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	36550	60,7
79	17R, 21P, 27P, 34R	790	36390	46,1
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290	19760	68,1
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271	23640	87,2
82	14R, 17R, 21P, 27P	636	88760	139,6
83	14R, 17R, 21P, 27P	939	136700	145,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743	88860	119,6
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876	80420	91,8

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)</b>	<b>Relación de unión a CTh/ amilina-h</b>
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	132723	159,3
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633	22523	35,6
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	34870	46,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	32510	28,0
90	14H, 17R, 21P, 27P	61	2574	42,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	12000	100,8
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	25960	145,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176	17780	101,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148	6857	46,3
95	17R, 21P, 27P, 34R	967	61280	63,4
96	17R, 21P, 27P, 31P	166	13210	79,6
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	58920	103,7
98	17R, 21P, 27P, 34P	91	6739	74,1
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348	34950	100,4
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015	66275	65,3
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426	29175	68,6
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217	7865	36,2
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114	3004	26,5
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	15245	29,1
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957	14099	14,7
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	2135	17,6
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387	4283	11,1
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	6623	28,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	1861	13,3
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	17455	53,6
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	10750	18,5
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	24320	23,5
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	22690	59,4
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214	117	0,5
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131	157	1,2
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82	2036	24,8
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	6298	38,6
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	3801	21,2
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	42770	48,6

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)	Relación de unión a CTh/ amilina-h
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76	3439	45,3
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69	1561	22,6
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172	8565	49,8
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196	3273	16,7
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	10314	27,3
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533	226	0,4
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	1187	9294	7,8
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152	2733	18,0
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	26140	26,4
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	42470	151,1
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	126850	280,0
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	111900	306,6
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	7504	28,2

**Tabla 5a**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)	Relación de unión a CTh/ amilina-h
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1177	32473	27,6
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	19538	47,5
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	1131	19505	17,3
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	996	19950	20,0
7	14E, 17R, 21P, 26P	674	11140	16,5
15	14E, 17R, 21P, 27P	597	15510	26,0
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894	17070	19,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878	10940	12,5
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	20390	36,7
21	17R, 21P, 27P	585	14240	24,4
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794	9729	12,3
23	17R, 21P, 27P, 35E	871	21810	25,0
24	17R, 21P, 27P	1138	102400	90,0
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	43390	56,5
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	25265	47,5
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	34545	41,3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610	12522	20,5



ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)</b>	<b>Relación de unión a CTh/ amilina-h</b>
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577	8006	13,9
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	21650	23,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204	3259	16,0
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100	1088	10,9
34	17R, 21P, 27P, 35K	1139	73390	64,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	48750	50,3
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403	6305	15,7
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	21170	84,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	665	19280	29,0
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	17057	31,1
41	17R, 21P, 27P	427	21310	49,9
42	17R, 21P, 27P	264	8105	30,7
43	17R, 21P, 27P	76	2636	34,7
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	4872	17,7
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	14790	26,8
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	9530	48,9
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	15460	44,9
48	17R, 21P, 27P	443	30870	69,7
49	17R, 21P, 27P, 31P	1191	12861	10,8
50	17R, 21P, 27P, 34P	38	1380	36,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	31065	37,5
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	56874	81,6
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52	5383	103,5
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30	4382	146,1
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	2175	51,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49	2088	42,6
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	15300	133,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	9626	109,4
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	31410	45,2
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122	8111	66,7
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98	6174	63,0
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	129600	157,1
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	55970	126,1
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	53461	82,4

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)</b>	<b>Relación de unión a CTh/ amilina-h</b>
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	18020	45,5
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90	4633	51,6
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	5664	64,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	133	8680	65,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	10280	60,8
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48	1535	32,0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	42410	246,6
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104	5377	51,7
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	79875	101,0
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	60870	91,4
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	17207	80,0
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	50664	118,4
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	36550	60,7
79	17R, 21P, 27P, 34R	790	36390	46,1
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290	19760	68,1
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271	23640	87,2
82	14R, 17R, 21P, 27P	636	88760	139,6
83	14R, 17R, 21P, 27P	939	136700	145,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743	88860	119,6
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876	80420	91,8
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	132723	159,3
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633	22523	35,6
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	34870	46,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	32510	28,0
90	14H, 17R, 21P, 27P	61	2574	42,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	12000	100,8
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	25960	145,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176	17780	101,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148	6857	46,3
95	17R, 21P, 27P, 34R	967	61280	63,4
96	17R, 21P, 27P, 31P	166	13210	79,6
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	58920	103,7
98	17R, 21P, 27P, 34P	91	6739	74,1
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348	34950	100,4

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)</b>	<b>Relación de unión a CTh/ amilina-h</b>
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015	66275	65,3
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426	29175	68,6
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217	7865	36,2
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114	3004	26,5
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	15245	29,1
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957	14099	14,7
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	2135	17,6
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387	4283	11,1
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	6623	28,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	1861	13,3
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	17455	53,6
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	10750	18,5
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	24320	23,5
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	22690	59,4
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82	2036	24,8
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	6298	38,6
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	3801	21,2
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	42770	48,6
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76	3439	45,3
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69	1561	22,6
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172	8565	49,8
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196	3273	16,7
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	10314	27,3
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152	2733	18,0
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	26140	26,4
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	42470	151,1
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	126850	280,0
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	111900	306,6
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	7504	28,2

Tabla 5b

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)	Relación de unión a CTh/ amilina-h
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1177	32473	27,6
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	19538	47,5
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	1131	19505	17,3
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	996	19950	20,0
7	14E, 17R, 21P, 26P	674	11140	16,5
15	14E, 17R, 21P, 27P	597	15510	26,0
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894	17070	19,1
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	20390	36,7
21	17R, 21P, 27P	585	14240	24,4
23	17R, 21P, 27P, 35E	871	21810	25,0
24	17R, 21P, 27P	1138	102400	90,0
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	43390	56,5
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	25265	47,5
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	34545	41,3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610	12522	20,5
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	21650	23,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204	3259	16,0
34	17R, 21P, 27P, 35K	1139	73390	64,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	48750	50,3
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403	6305	15,7
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	21170	84,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	665	19280	29,0
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	17057	31,1
41	17R, 21P, 27P	427	21310	49,9
42	17R, 21P, 27P	264	8105	30,7
43	17R, 21P, 27P	76	2636	34,7
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	4872	17,7
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	14790	26,8
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	9530	48,9
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	15460	44,9
48	17R, 21P, 27P	443	30870	69,7
50	17R, 21P, 27P, 34P	38	1380	36,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	31065	37,5

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>CI<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>CI<sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)</b>	<b>Relación de unión a CTh/ amilina-h</b>
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	56874	81,6
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52	5383	103,5
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30	4382	146,1
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	2175	51,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49	2088	42,6
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	15300	133,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	9626	109,4
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	31410	45,2
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122	8111	66,7
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98	6174	63,0
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	129600	157,1
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	55970	126,1
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	53461	82,4
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	18020	45,5
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90	4633	51,6
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	5664	64,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	133	8680	65,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	10280	60,8
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48	1535	32,0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	42410	246,6
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104	5377	51,7
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	79875	101,0
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	60870	91,4
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	17207	80,0
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	50664	118,4
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	36550	60,7
79	17R, 21P, 27P, 34R	790	36390	46,1
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290	19760	68,1
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271	23640	87,2
82	14R, 17R, 21P, 27P	636	88760	139,6
83	14R, 17R, 21P, 27P	939	136700	145,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743	88860	119,6
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876	80420	91,8
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	132723	159,3

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CI <sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)	Relación de unión a CTh/ amilina-h
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633	22523	35,6
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	34870	46,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	32510	28,0
90	14H, 17R, 21P, 27P	61	2574	42,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	12000	100,8
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	25960	145,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176	17780	101,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148	6857	46,3
95	17R, 21P, 27P, 34R	967	61280	63,4
96	17R, 21P, 27P, 31P	166	13210	79,6
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	58920	103,7
98	17R, 21P, 27P, 34P	91	6739	74,1
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348	34950	100,4
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015	66275	65,3
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426	29175	68,6
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217	7865	36,2
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114	3004	26,5
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	15245	29,1
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	2135	17,6
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	6623	28,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	1861	13,3
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	17455	53,6
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	10750	18,5
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	24320	23,5
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	22690	59,4
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82	2036	24,8
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	6298	38,6
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	3801	21,2
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	42770	48,6
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76	3439	45,3
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69	1561	22,6
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172	8565	49,8
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196	3273	16,7
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	10314	27,3

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CI <sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)	Relación de unión a CTh/ amilina-h
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152	2733	18,0
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	26140	26,4
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	42470	151,1
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	126850	280,0
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	111900	306,6
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	7504	28,2

**Tabla 5c**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CI <sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)	Relación de unión a CTh/ amilina-h
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1177	32473	27,6
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	19538	47,5
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	996	19950	20,0
15	14E, 17R, 21P, 27P	597	15510	26,0
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	20390	36,7
21	17R, 21P, 27P	585	14240	24,4
23	17R, 21P, 27P, 35E	871	21810	25,0
24	17R, 21P, 27P	1138	102400	90,0
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	43390	56,5
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	25265	47,5
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	34545	41,3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610	12522	20,5
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	21650	23,6
34	17R, 21P, 27P, 35K	1139	73390	64,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	48750	50,3
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	21170	84,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	665	19280	29,0
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	17057	31,1
41	17R, 21P, 27P	427	21310	49,9
42	17R, 21P, 27P	264	8105	30,7
43	17R, 21P, 27P	76	2636	34,7
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	14790	26,8
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	9530	48,9
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	15460	44,9

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>CI50 de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>CI50 de unión a CTRh (pM)</b>	<b>Relación de unión a CTh/ amilina-h</b>
48	17R, 21P, 27P	443	30870	69,7
50	17R, 21P, 27P, 34P	38	1380	36,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	31065	37,5
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	56874	81,6
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52	5383	103,5
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30	4382	146,1
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	2175	51,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49	2088	42,6
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	15300	133,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	9626	109,4
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	31410	45,2
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122	8111	66,7
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98	6174	63,0
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	129600	157,1
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	55970	126,1
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	53461	82,4
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	18020	45,5
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90	4633	51,6
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	5664	64,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	133	8680	65,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	10280	60,8
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48	1535	32,0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	42410	246,6
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104	5377	51,7
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	79875	101,0
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	60870	91,4
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	17207	80,0
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	50664	118,4
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	36550	60,7
79	17R, 21P, 27P, 34R	790	36390	46,1
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290	19760	68,1
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271	23640	87,2
82	14R, 17R, 21P, 27P	636	88760	139,6
83	14R, 17R, 21P, 27P	939	136700	145,6



ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>CI50 de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>CI50 de unión a CTRh (pM)</b>	<b>Relación de unión a CTh/ amilina-h</b>
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743	88860	119,6
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876	80420	91,8
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	132723	159,3
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633	22523	35,6
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	34870	46,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	32510	28,0
90	14H, 17R, 21P, 27P	61	2574	42,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	12000	100,8
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	25960	145,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176	17780	101,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148	6857	46,3
95	17R, 21P, 27P, 34R	967	61280	63,4
96	17R, 21P, 27P, 31P	166	13210	79,6
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	58920	103,7
98	17R, 21P, 27P, 34P	91	6739	74,1
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348	34950	100,4
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015	66275	65,3
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426	29175	68,6
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217	7865	36,2
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114	3004	26,5
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	15245	29,1
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	6623	28,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	1861	13,3
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	17455	53,6
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	10750	18,5
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	24320	23,5
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	22690	59,4
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82	2036	24,8
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	6298	38,6
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	3801	21,2
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	42770	48,6
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76	3439	45,3
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69	1561	22,6
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172	8565	49,8

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CI <sub>50</sub> de unión a CTRh (pM)	Relación de unión a CTh/ amilina-h
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	10314	27,3
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	26140	26,4
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	42470	151,1
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	126850	280,0
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	111900	306,6
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	7504	28,2

### **Potencia del receptor de amilina humana y potencia del receptor de calcitonina humana**

5 Los datos *in vitro* referentes a la potencia del receptor de amilina humana y la potencia del receptor de calcitonina humana (medidas como se describe en el Ensayo (II)) y los valores de selectividad correspondientes se muestran en la Tabla 6. Para facilitar la referencia, también están incluidos los datos de unión humana.

La Tabla 6 desvela compuestos que tienen un valor de CI<sub>50</sub> de R-amilina-h de menos de 1200 pM e indica valores para selectividad funcional humana de al menos 5 o menos de 5. Los compuestos preferidos tienen un valor de CI<sub>50</sub> de R-amilina-h de menos de 1200 pM y una selectividad funcional humana de al menos 5. Para facilitar la referencia, estos compuestos preferidos se presentan en la Tabla 6a.

10 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6b. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6c.

15 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6d. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6e. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6f. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6g.

20 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6h. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6i. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6j. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6k.

25 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6l. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6m. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6n. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 6o.

30 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 4. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 4a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 4b.

35 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 4a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 4c. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 4c.

40 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 5. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 5a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 5b. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 5c.

45 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 8. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 6 y la Tabla 8a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente















Tabla 2. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

**Tabla 6**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1177	224	2697	12,0
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	182	2998	16,4
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	1131	205	1380	6,7
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321	60	70	1,2
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374	162	160	1,0
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	996	128	729	5,7
7	14E, 17R, 21P, 26P	674	255	1156	4,5
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72	82	87	1,1
9	14E, 17R, 21P, 27P	143	175	1288	7,4
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82	72	70	1,0
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105	120	112	0,9
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142	101	185	1,8
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264	213	470	2,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196	146	238	1,6
15	14E, 17R, 21P, 27P	597	386	3432	8,9
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894	363	2215	6,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878	268	2351	8,8
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554	154	742	4,8
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	307	5321	17,4
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217	80	285	3,6
21	17R, 21P, 27P	585	148	611	4,1
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794	270	1026	3,8
23	17R, 21P, 27P, 35E	871	340	3025	8,9
24	17R, 21P, 27P	1138	433	10000	23,1
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	217	10000	46,2
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	212	6338	29,9
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	133	3001	22,6
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610	220	2033	9,2
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577	99	857	8,7
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	134	1677	12,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204	112	717	6,4

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100	50	327	6,6
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	915	243	528	2,2
34	17R, 21P, 27P, 35K	1139	313	2615	8,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	364	5459	15,0
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403	189	1280	6,8
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	970	92	372	4,0
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	352	18260	51,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	665	217	2522	11,6
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	164	2680	16,4
41	17R, 21P, 27P	427	260	4346	16,7
42	17R, 21P, 27P	264	146	1975	13,5
43	17R, 21P, 27P	76	141	920	6,5
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	198	4751	24,0
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	594	10100	17,0
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	88	899	10,2
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	222	1322	6,0
48	17R, 21P, 27P	443	116	1968	17,0
49	17R, 21P, 27P, 31P	1191	106	2390	22,5
50	17R, 21 P, 27P, 34P	38	38	662	17,4
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	372	5216	14,0
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	340	14074	41,4
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52	64	625	9,8
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30	103	987	9,6
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	68	731	10,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49	102	506	5,0
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	89	3119	35,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	47	1028	21,9
59	14D, 17R, 21K, 27P, 35D	1193	389	1953	5,0
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	351	5355	15,3
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122	51	554	10,9
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98	44	539	12,3
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	37	5131	138,7
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	378	22940	60,7

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	242	9331	38,6
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	27	542	20,1
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90	69	354	5,2
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	54	932	17,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	133	94	1248	13,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	40	715	17,9
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48	56	527	9,4
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	106	4758	44,9
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104	85	961	11,3
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	666	37520	56,3
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	296	9069	30,6
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	297	7370	24,8
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	145	5398	37,3
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	316	8165	25,8
79	17R, 21P, 27P, 34R	790	161	3938	24,5
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290	139	2141	15,4
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271	130	1727	13,3
82	14R, 17R, 21P, 27P	636	215	12730	59,2
83	14R, 17R, 21P, 27P	939	405	16840	41,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743	169	5486	32,5
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876	146	3882	26,6
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	298	19157	64,4
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633	285	1095	3,8
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	773	6555	8,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	404	11221	27,8
90	14H, 17R, 21P, 27P	61	33	236	7,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	40	1477	36,9
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	85	2378	28,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176	118	1145	9,7
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148	70	316	4,5
95	17R, 21P, 27P, 34R	967	651	21500	33,0
96	17R, 21P, 27P, 31P	166	181	3801	21,0
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	356	11750	33,0

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
98	17R, 21P, 27P, 34P	91	84	1634	19,5
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348	82	818	10,0
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015	253	1726	6,8
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426	109	537	4,9
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217	62	179	2,9
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114	70	148	2,1
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	445	7053	15,8
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957	703	7426	10,6
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	225	2362	10,5
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387	405	2541	6,3
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	421	2745	6,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	161	841	5,2
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	278	8158	29,3
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	34	2214	65,1
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	28	1087	38,8
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	96	5846	60,9
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214	105	90	0,9
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131	52	40	0,8
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82	71	345	4,9
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	376	6380	17,0
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	101	1451	14,4
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	333	8660	26,0
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76	109	887	8,1
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69	222	1280	5,8
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172	159	843	5,3
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196	288	1115	3,9
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	172	2833	16,4
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533	132	102	0,8
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	1187	5168	89580	17,3
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152	216	2140	9,9
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	425	5575	13,1
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	146	3640	24,9
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	162	7280	44,9

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	383	100000	261,1
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	11	318	28,9

**Tabla 6a**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1177	224	2697	12,0
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	182	2998	16,4
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	1131	205	1380	6,7
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	996	128	729	5,7
9	14E, 17R, 21P, 27P	143	175	1288	7,4
15	14E, 17R, 21P, 27P	597	386	3432	8,9
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894	363	2215	6,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878	268	2351	8,8
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	307	5321	17,4
23	17R, 21P, 27P, 35E	871	340	3025	8,9
24	17R, 21P, 27P	1138	433	10000	23,1
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	217	10000	46,2
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	212	6338	29,9
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	133	3001	22,6
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610	220	2033	9,2
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577	99	857	8,7
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	134	1677	12,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204	112	717	6,4
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100	50	327	6,6
34	17R, 21P, 27P, 35K	1139	313	2615	8,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	364	5459	15,0
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403	189	1280	6,8
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	352	18260	51,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	665	217	2522	11,6
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	164	2680	16,4
41	17R, 21P, 27P	427	260	4346	16,7

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
42	17R, 21P, 27P	264	146	1975	13,5
43	17R, 21P, 27P	76	141	920	6,5
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	198	4751	24,0
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	594	10100	17,0
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	88	899	10,2
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	222	1322	6,0
48	17R, 21P, 27P	443	116	1968	17,0
49	17R, 21P, 27P, 31P	1191	106	2390	22,5
50	17R, 21P, 27P, 34P	38	38	662	17,4
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	372	5216	14,0
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	340	14074	41,4
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52	64	625	9,8
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30	103	987	9,6
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	68	731	10,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49	102	506	5,0
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	89	3119	35,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	47	1028	21,9
59	14D, 17R, 21K, 27P, 35D	1193	389	1953	5,0
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	351	5355	15,3
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122	51	554	10,9
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98	44	539	12,3
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	37	5131	138,7
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	378	22940	60,7
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	242	9331	38,6
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	27	542	20,1
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90	69	354	5,2
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	54	932	17,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	133	94	1248	13,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	40	715	17,9
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48	56	527	9,4
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	106	4758	44,9
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104	85	961	11,3

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	666	37520	56,3
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	296	9069	30,6
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	297	7370	24,8
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	145	5398	37,3
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	316	8165	25,8
79	17R, 21P, 27P, 34R	790	161	3938	24,5
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290	139	2141	15,4
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271	130	1727	13,3
82	14R, 17R, 21P, 27P	636	215	12730	59,2
83	14R, 17R, 21P, 27P	939	405	16840	41,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743	169	5486	32,5
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876	146	3882	26,6
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	298	19157	64,4
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	773	6555	8,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	404	11221	27,8
90	14H, 17R, 21P, 27P	61	33	236	7,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	40	1477	36,9
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	85	2378	28,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176	118	1145	9,7
95	17R, 21P, 27P, 34R	967	651	21500	33,0
96	17R, 21P, 27P, 31P	166	181	3801	21,0
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	356	11750	33,0
98	17R, 21P, 27P, 34P	91	84	1634	19,5
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348	82	818	10,0
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015	253	1726	6,8
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	445	7053	15,8
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957	703	7426	10,6
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	225	2362	10,5
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387	405	2541	6,3
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	421	2745	6,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	161	841	5,2
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	278	8158	29,3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	34	2214	65,1
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	28	1087	38,8
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	96	5846	60,9
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	376	6380	17,0
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	101	1451	14,4
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	333	8660	26,0
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76	109	887	8,1
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69	222	1280	5,8
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172	159	843	5,3
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	172	2833	16,4
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	1187	5168	89580	17,3
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152	216	2140	9,9
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	425	5575	13,1
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	146	3640	24,9
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	162	7280	44,9
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	383	100000	261,1
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	11	318	28,9

**Tabla 6b**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1177	224	2697	12,0
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	182	2998	16,4
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	307	5321	17,4
24	17R, 21P, 27P	1138	433	10000	23,1
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	217	10000	46,2
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	212	6338	29,9
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	133	3001	22,6
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	134	1677	12,6
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	364	5459	15,0
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	352	18260	51,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	665	217	2522	11,6



ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	164	2680	16,4
41	17R, 21P, 27P	427	260	4346	16,7
42	17R, 21P, 27P	264	146	1975	13,5
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	198	4751	24,0
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	594	10100	17,0
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	88	899	10,2
48	17R, 21P, 27P	443	116	1968	17,0
49	17R, 21P, 27P, 31P	1191	106	2390	22,5
50	17R, 21P, 27P, 34P	38	38	662	17,4
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	372	5216	14,0
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	340	14074	41,4
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	68	731	10,8
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	89	3119	35,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	47	1028	21,9
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	351	5355	15,3
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122	51	554	10,9
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98	44	539	12,3
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	37	5131	138,7
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	378	22940	60,7
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	242	9331	38,6
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	27	542	20,1
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	54	932	17,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	133	94	1248	13,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	40	715	17,9
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	106	4758	44,9
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104	85	961	11,3
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	666	37520	56,3
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	296	9069	30,6
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	297	7370	24,8
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	145	5398	37,3
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	316	8165	25,8
79	17R, 21P, 27P, 34R	790	161	3938	24,5
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290	139	2141	15,4

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271	130	1727	13,3
82	14R, 17R, 21P, 27P	636	215	12730	59,2
83	14R, 17R, 21P, 27P	939	405	16840	41,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743	169	5486	32,5
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876	146	3882	26,6
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	298	19157	64,4
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	404	11221	27,8
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	40	1477	36,9
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	85	2378	28,0
95	17R, 21P, 27P, 34R	967	651	21500	33,0
96	17R, 21P, 27P, 31P	166	181	3801	21,0
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	356	11750	33,0
98	17R, 21P, 27P, 34P	91	84	1634	19,5
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348	82	818	10,0
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	445	7053	15,8
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957	703	7426	10,6
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	225	2362	10,5
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	278	8158	29,3
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	34	2214	65,1
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	28	1087	38,8
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	96	5846	60,9
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	376	6380	17,0
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	101	1451	14,4
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	333	8660	26,0
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	172	2833	16,4
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	1187	5168	89580	17,3
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	425	5575	13,1
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	146	3640	24,9
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	162	7280	44,9
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	383	100000	261,1
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	11	318	28,9

Tabla 6c

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	182	2998	16,4
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	307	5321	17,4
24	17R, 21P, 27P	1138	433	10000	23,1
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	217	10000	46,2
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	212	6338	29,9
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	133	3001	22,6
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	364	5459	15,0
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	352	18260	51,9
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	164	2680	16,4
41	17R, 21P, 27P	427	260	4346	16,7
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	198	4751	24,0
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	594	10100	17,0
48	17R, 21P, 27P	443	116	1968	17,0
49	17R, 21P, 27P, 31P	1191	106	2390	22,5
50	17R, 21P, 27P, 34P	38	38	662	17,4
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	340	14074	41,4
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	68	731	10,8
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	89	3119	35,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	47	1028	21,9
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	351	5355	15,3
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	37	5131	138,7
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	378	22940	60,7
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	242	9331	38,6
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	27	542	20,1
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	54	932	17,4
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	40	715	17,9
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	106	4758	44,9
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	666	37520	56,3
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	296	9069	30,6
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	297	7370	24,8
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	145	5398	37,3
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	316	8165	25,8

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	de	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
79	17R, 21P, 27P, 34R		790	161	3938	24,5
82	14R, 17R, 21P, 27P		636	215	12730	59,2
83	14R, 17R, 21P, 27P		939	405	16840	41,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R		743	169	5486	32,5
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R		876	146	3882	26,6
86	17R, 21P, 27P, 34H		833	298	19157	64,4
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R		1160	404	11221	27,8
91	17R, 21P, 27P, 34H		119	40	1477	36,9
92	14H, 17R, 21P, 27P		179	85	2378	28,0
95	17R, 21P, 27P, 34R		967	651	21500	33,0
96	17R, 21P, 27P, 31P		166	181	3801	21,0
97	17R, 21P, 27P, 34H		568	356	11750	33,0
98	17R, 21P, 27P, 34P		91	84	1634	19,5
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E		525	445	7053	15,8
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R		326	278	8158	29,3
111	17R, 21P, 27P, 34H		580	34	2214	65,1
112	17R, 21P, 27P, 34H		1037	28	1087	38,8
113	17R, 21P, 27P, 34H		382	96	5846	60,9
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R		163	376	6380	17,0
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R		880	333	8660	26,0
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H		377	172	2833	16,4
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E		1187	5168	89580	17,3
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R		281	146	3640	24,9
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R		453	162	7280	44,9
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R		365	383	100000	261,1
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R		266	11	318	28,9

Tabla 6d

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321	60	70	1,2
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374	162	160	1,0
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72	82	87	1,1

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82	72	70	1,0
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105	120	112	0,9
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142	101	185	1,8
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264	213	470	2,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196	146	238	1,6
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554	154	742	4,8
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217	80	285	3,6
21	17R, 21P, 27P	585	148	611	4,1
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794	270	1026	3,8
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	915	243	528	2,2
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	970	92	372	4,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148	70	316	4,5
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426	109	537	4,9
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217	62	179	2,9
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114	70	148	2,1
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214	105	90	0,9
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131	52	40	0,8
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82	71	345	4,9
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196	288	1115	3,9
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533	132	102	0,8

**Tabla 6e**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321	60	70	1,2
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374	162	160	1,0
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72	82	87	1,1
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82	72	70	1,0
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105	120	112	0,9
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142	101	185	1,8
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264	213	470	2,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196	146	238	1,6
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217	80	285	3,6

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> de func. CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794	270	1026	3,8
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	915	243	528	2,2
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217	62	179	2,9
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114	70	148	2,1
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214	105	90	0,9
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131	52	40	0,8
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196	288	1115	3,9
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533	132	102	0,8

Tabla 6f

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> de func. CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554	154	742	4,8
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794	270	1026	3,8
23	17R, 21P, 27P, 35E	871	340	3025	8,9
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	217	10000	46,2
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	212	6338	29,9
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	133	3001	22,6
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610	220	2033	9,2
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577	99	857	8,7
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	134	1677	12,6
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	915	243	528	2,2
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	198	4751	24,0
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	594	10100	17,0
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	88	899	10,2
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	222	1322	6,0
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	89	3119	35,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	47	1028	21,9
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	351	5355	15,3
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	27	542	20,1
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	445	7053	15,8
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957	703	7426	10,6
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	225	2362	10,5

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387	405	2541	6,3
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	421	2745	6,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	161	841	5,2
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	101	1451	14,4
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76	109	887	8,1
121	14E, 17R, 21P, 31 P, 34P, 35E	69	222	1280	5,8
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172	159	843	5,3
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196	288	1115	3,9
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	172	2833	16,4
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533	132	102	0,8
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	1187	5168	89580	17,3
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	425	5575	13,1

**Tabla 6g**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321	60	70	1,2
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374	162	160	1,0
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72	82	87	1,1
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82	72	70	1,0
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105	120	112	0,9
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142	101	185	1,8
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264	213	470	2,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196	146	238	1,6
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217	80	285	3,6
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214	105	90	0,9
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131	52	40	0,8
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533	132	102	0,8

Tabla 6h

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> de func. CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878	268	2351	8,8
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	164	2680	16,4
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	298	19157	64,4
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633	285	1095	3,8
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	40	1477	36,9
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	85	2378	28,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176	118	1145	9,7
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	356	11750	33,0
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015	253	1726	6,8
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426	109	537	4,9
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	445	7053	15,8
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387	405	2541	6,3
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	34	2214	65,1
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	28	1087	38,8
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	96	5846	60,9

Tabla 6i

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> de func. CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	321	60	70	1,2
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	374	162	160	1,0
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	996	128	729	5,7
7	14E, 17R, 21P, 26P	674	255	1156	4,5
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72	82	87	1,1
9	14E, 17R, 21P, 27P	143	175	1288	7,4
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105	120	112	0,9
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142	101	185	1,8
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264	213	470	2,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196	146	238	1,6
15	14E, 17R, 21P, 27P	597	386	3432	8,9
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894	363	2215	6,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878	268	2351	8,8



ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554	154	742	4,8
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	307	5321	17,4
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217	80	285	3,6
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794	270	1026	3,8
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204	112	717	6,4
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100	50	327	6,6
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	915	243	528	2,2
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403	189	1280	6,8
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	970	92	372	4,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	372	5216	14,0
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633	285	1095	3,8
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	773	6555	8,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	404	11221	27,8
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	445	7053	15,8
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957	703	7426	10,6
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	225	2362	10,5
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387	405	2541	6,3
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	421	2745	6,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	161	841	5,2
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	278	8158	29,3
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214	105	90	0,9
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	376	6380	17,0
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	101	1451	14,4
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	69	222	1280	5,8
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	172	2833	16,4
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533	132	102	0,8
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	1187	5168	89580	17,3
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152	216	2140	9,9
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	425	5575	13,1

Tabla 6j

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	182	2998	16,4
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72	82	87	1,1
9	14E, 17R, 21P, 27P	143	175	1288	7,4
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82	72	70	1,0
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105	120	112	0,9
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142	101	185	1,8
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264	213	470	2,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196	146	238	1,6
15	14E, 17R, 21P, 27P	597	386	3432	8,9
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894	363	2215	6,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878	268	2351	8,8
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554	154	742	4,8
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	307	5321	17,4
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217	80	285	3,6
21	17R, 21P, 27P	585	148	611	4,1
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794	270	1026	3,8
23	17R, 21P, 27P, 35E	871	340	3025	8,9
24	17R, 21P, 27P	1138	433	10000	23,1
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	217	10000	46,2
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	212	6338	29,9
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	133	3001	22,6
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610	220	2033	9,2
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577	99	857	8,7
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	134	1677	12,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204	112	717	6,4
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100	50	327	6,6
34	17R, 21P, 27P, 35K	1139	313	2615	8,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	364	5459	15,0
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403	189	1280	6,8
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	970	92	372	4,0
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	352	18260	51,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	665	217	2522	11,6

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	164	2680	16,4
41	17R, 21P, 27P	427	260	4346	16,7
42	17R, 21P, 27P	264	146	1975	13,5
43	17R, 21P, 27P	76	141	920	6,5
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	198	4751	24,0
45	-1 K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	594	10100	17,0
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	88	899	10,2
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	222	1322	6,0
48	17R, 21P, 27P	443	116	1968	17,0
49	17R, 21P, 27P, 31P	1191	106	2390	22,5
50	17R, 21P, 27P, 34P	38	38	662	17,4
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	372	5216	14,0
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	340	14074	41,4
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52	64	625	9,8
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30	103	987	9,6
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	68	731	10,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49	102	506	5,0
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	89	3119	35,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	47	1028	21,9
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	351	5355	15,3
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122	51	554	10,9
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98	44	539	12,3
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	37	5131	138,7
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	378	22940	60,7
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	242	9331	38,6
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	27	542	20,1
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90	69	354	5,2
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	54	932	17,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	133	94	1248	13,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	40	715	17,9
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48	56	527	9,4
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	106	4758	44,9
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104	85	961	11,3

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	666	37520	56,3
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	296	9069	30,6
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	297	7370	24,8
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	145	5398	37,3
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	316	8165	25,8
79	17R, 21P, 27P, 34R	790	161	3938	24,5
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290	139	2141	15,4
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271	130	1727	13,3
82	14R, 17R, 21P, 27P	636	215	12730	59,2
83	14R, 17R, 21P, 27P	939	405	16840	41,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743	169	5486	32,5
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876	146	3882	26,6
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	298	19157	64,4
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633	285	1095	3,8
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	773	6555	8,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	404	11221	27,8
90	14H, 17R, 21P, 27P	61	33	236	7,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	40	1477	36,9
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	85	2378	28,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176	118	1145	9,7
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148	70	316	4,5
95	17R, 21P, 27P, 34R	967	651	21500	33,0
96	17R, 21P, 27P, 31P	166	181	3801	21,0
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	356	11750	33,0
98	17R, 21P, 27P, 34P	91	84	1634	19,5
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348	82	818	10,0
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015	253	1726	6,8
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426	109	537	4,9
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217	62	179	2,9
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114	70	148	2,1
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	445	7053	15,8
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957	703	7426	10,6
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	225	2362	10,5

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387	405	2541	6,3
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	421	2745	6,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	161	841	5,2
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	278	8158	29,3
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	34	2214	65,1
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	28	1087	38,8
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	96	5846	60,9
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214	105	90	0,9
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131	52	40	0,8
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82	71	345	4,9
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	376	6380	17,0
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	101	1451	14,4
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	333	8660	26,0
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76	109	887	8,1
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172	159	843	5,3
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196	288	1115	3,9
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	172	2833	16,4
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533	132	102	0,8
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152	216	2140	9,9
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	425	5575	13,1
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	146	3640	24,9
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	162	7280	44,9
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	383	100000	261,1
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	11	318	28,9

**Tabla 6k**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	411	182	2998	16,4
15	14E, 17R, 21P, 27P	597	386	3432	8,9
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894	363	2215	6,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	878	268	2351	8,8
19	14E, 17R, 21P, 27P	556	307	5321	17,4

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
23	17R, 21P, 27P, 35E	871	340	3025	8,9
24	17R, 21P, 27P	1138	433	10000	23,1
25	17R, 21P, 27P, 35E	768	217	10000	46,2
26	17R, 21P, 27P, 35E	532	212	6338	29,9
27	17R, 21P, 27P, 35E	837	133	3001	22,6
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	610	220	2033	9,2
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	577	99	857	8,7
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	919	134	1677	12,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	204	112	717	6,4
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	100	50	327	6,6
34	17R, 21P, 27P, 35K	1139	313	2615	8,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	970	364	5459	15,0
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	403	189	1280	6,8
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	352	18260	51,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	665	217	2522	11,6
40	17R, 21P, 27P, 34H	549	164	2680	16,4
41	17R, 21P, 27P	427	260	4346	16,7
42	17R, 21P, 27P	264	146	1975	13,5
43	17R, 21P, 27P	76	141	920	6,5
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	198	4751	24,0
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	594	10100	17,0
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	195	88	899	10,2
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	222	1322	6,0
48	17R, 21P, 27P	443	116	1968	17,0
49	17R, 21P, 27P, 31P	1191	106	2390	22,5
50	17R, 21P, 27P, 34P	38	38	662	17,4
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	828	372	5216	14,0
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	697	340	14074	41,4
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	52	64	625	9,8
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	30	103	987	9,6
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	42	68	731	10,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	49	102	506	5,0
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	89	3119	35,0

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>CE<sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)</b>	<b>CE<sub>50</sub> func. de CTRh (pM)</b>	<b>Relación de CTh/amilina-h func.</b>
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	47	1028	21,9
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	351	5355	15,3
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	122	51	554	10,9
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	98	44	539	12,3
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	825	37	5131	138,7
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	444	378	22940	60,7
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	649	242	9331	38,6
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	27	542	20,1
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	90	69	354	5,2
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	88	54	932	17,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	133	94	1248	13,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	169	40	715	17,9
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	48	56	527	9,4
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	172	106	4758	44,9
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	104	85	961	11,3
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	791	666	37520	56,3
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	666	296	9069	30,6
76	17R, 21P, 27P, 34H	215	297	7370	24,8
77	17R, 21P, 27P, 34H	428	145	5398	37,3
78	17R, 21P, 27P, 34R	602	316	8165	25,8
79	17R, 21P, 27P, 34R	790	161	3938	24,5
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	290	139	2141	15,4
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	271	130	1727	13,3
82	14R, 17R, 21P, 27P	636	215	12730	59,2
83	14R, 17R, 21P, 27P	939	405	16840	41,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	743	169	5486	32,5
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	876	146	3882	26,6
86	17R, 21P, 27P, 34H	833	298	19157	64,4
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	773	6555	8,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	404	11221	27,8
90	14H, 17R, 21P, 27P	61	33	236	7,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	119	40	1477	36,9
92	14H, 17R, 21P, 27P	179	85	2378	28,0

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	176	118	1145	9,7
95	17R, 21P, 27P, 34R	967	651	21500	33,0
96	17R, 21P, 27P, 31P	166	181	3801	21,0
97	17R, 21P, 27P, 34H	568	356	11750	33,0
98	17R, 21P, 27P, 34P	91	84	1634	19,5
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	348	82	818	10,0
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1015	253	1726	6,8
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	525	445	7053	15,8
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	957	703	7426	10,6
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	121	225	2362	10,5
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	387	405	2541	6,3
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	232	421	2745	6,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	140	161	841	5,2
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	278	8158	29,3
111	17R, 21P, 27P, 34H	580	34	2214	65,1
112	17R, 21P, 27P, 34H	1037	28	1087	38,8
113	17R, 21P, 27P, 34H	382	96	5846	60,9
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	376	6380	17,0
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	101	1451	14,4
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	333	8660	26,0
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	76	109	887	8,1
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	172	159	843	5,3
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	172	2833	16,4
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152	216	2140	9,9
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	425	5575	13,1
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	146	3640	24,9
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	162	7280	44,9
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	383	100000	261,1
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	11	318	28,9



**Tabla 6l**

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>CE<sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)</b>	<b>CE<sub>50</sub> func. de CTRh (pM)</b>	<b>Relación de CTh/amilina-h func.</b>
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	72	82	87	1,1
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	82	72	70	1,0
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	105	120	112	0,9
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	142	101	185	1,8
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	264	213	470	2,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	196	146	238	1,6
18	14E 17R, 21P, 27P, 35H	554	154	742	4,8
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	217	80	285	3,6
21	17R, 21P, 27P	585	148	611	4,1
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	794	270	1026	3,8
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	970	92	372	4,0
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	633	285	1095	3,8
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	750	773	6555	8,5
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	148	70	316	4,5
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	426	109	537	4,9
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	217	62	179	2,9
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	114	70	148	2,1
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	214	105	90	0,9
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	131	52	40	0,8
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	82	71	345	4,9
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	196	288	1115	3,9
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	533	132	102	0,8
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	152	216	2140	9,9

**Tabla 6m**

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>Cl<sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)</b>	<b>CE<sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)</b>	<b>CE<sub>50</sub> func. de CTRh (pM)</b>	<b>Relación de CTh/amilina-h func.</b>
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	894	363	2215	6,1
38	17R, 21P, 27P, 35R	249	352	18260	51,9
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1160	404	11221	27,8
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	326	278	8158	29,3
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	163	376	6380	17,0

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	880	333	8660	26,0
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	281	146	3640	24,9
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	453	162	7280	44,9
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	365	383	100000	261,1
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	266	11	318	28,9

Tabla 6n

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	554	154	742	4,8
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	198	4751	24,0
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	594	10100	17,0
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	344	222	1322	6,0
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	89	3119	35,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	47	1028	21,9
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	351	5355	15,3
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	27	542	20,1
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	101	1451	14,4
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	172	2833	16,4
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	425	5575	13,1

Tabla 6o

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de R-amilina-h (pM)	CE <sub>50</sub> func. de CTRh (pM)	Relación de CTh/amilina-h func.
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	275	198	4751	24,0
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	552	594	10100	17,0
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	115	89	3119	35,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	88	47	1028	21,9
60	17R, 21P, 27P, 35H	695	351	5355	15,3
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	396	27	542	20,1
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	179	101	1451	14,4
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	377	172	2833	16,4
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	992	425	5575	13,1

**Unión a receptores de amilina de rata y receptores de calcitonina de rata**

Los datos *in vitro* referentes a la unión a receptores de amilina de rata y receptores de calcitonina de rata y los valores de selectividad correspondientes se muestran en la Tabla 7 (a continuación). Para facilitar la referencia, también están incluidos los datos de unión humana.

5 La Tabla 7 desvela compuestos que tienen un valor de  $CI_{50}$  de R-amilina-h de menos de 1200 pM e indican valores para la selección de unión de rata de al menos 10 o inferior a 10. Compuestos preferidos tienen una selectividad de unión de rata de al menos 10. Estos compuestos preferidos se muestran en la Tabla 7a. En las Tablas 7 y 7a los presentes inventores también han incluido las relaciones humanas para fines de comparación. Como antes, se prefiere una relación de unión a CTh/amilina-h de al menos 10. La Tabla 7b presenta aquellos compuestos preferidos. Detalles del resto de unión a albúmina, conector y sitios de acilación se han eliminado de estas tablas. Para información estructural completa consulte por favor la entrada con un número de compuesto correspondiente en la Tabla 2. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

15 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 4. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 4a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 4b. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 4c. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 5. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 5a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 5b. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 5c. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 8. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 8a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 9. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7 y la Tabla 9a.

40 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 4. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 4a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 4b. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 4c. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 5. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 5a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 5b. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 5c. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 8. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 8a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 9. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7a y la Tabla 9a.

60 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7b y la Tabla 4. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos que son comunes entre los compuestos presentados en la Tabla 7b y la Tabla 4a. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención



invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7a, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6o.

5 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7b, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6d. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7b, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6e. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7b, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6f. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7b, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6h. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7b, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6i. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7b, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6o.

15 En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7c, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6d. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7c, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6e. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7c, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6f. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7c, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6h. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7c, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6i. En una realización, el polipéptido de amilina según la presente invención está seleccionado de los compuestos presentados en la Tabla 7c, excepto los compuestos presentados en la Tabla 6o.

25

**Tabla 7**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTr/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1300	135100	103,9	27,6
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	295	107798	365,7	47,5
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	1002	16748	16,7	17,3
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	1305	4051	3,1	2,1
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	1296	4652	3,6	1,4
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	2373	51550	21,7	20,0
7	14E, 17R, 21P, 26P	1125	47250	42,0	16,5
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P				0,5
9	14E, 17R, 21P, 27P				8,0
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P				1,2
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P				1,0
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	544	2709	5,0	2,5
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P				1,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P				2,2
15	14E, 17R, 21P, 27P				26,0
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1210	55220	45,6	19,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	2710	97230	35,9	12,5
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	476	13000	27,3	9,2

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTR/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
19	14E, 17R, 21P, 27P	1022	95610	93,6	36,7
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	696	4430	6,4	3,6
21	17R, 21P, 27P	1484	27935	18,8	24,4
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	2189	62460	28,5	12,3
23	17R, 21P, 27P, 35E	1120	79870	71,3	25,0
24	17R, 21P, 27P	3006	349700	116,3	90,0
25	17R, 21P, 27P, 35E	3485	131300	37,7	56,5
26	17R, 21P, 27P, 35E	491	151700	309,2	47,5
27	17R, 21P, 27P, 35E	614	90190	146,8	41,3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	1224	54897	44,9	20,5
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	322	21560	67,0	13,9
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	3143	113600	36,1	23,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	619	26510	42,8	16,0
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	176	5976	34,0	10,9
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	2295	28885	12,6	3,9
34	17R, 21P, 27P, 35K	1715	89170	52,0	64,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	948	61740	65,1	50,3
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	1856	60060	32,4	15,7
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	514	7354	14,3	2,3
38	17R, 21P, 27P, 35R	383	38020	99,2	84,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	1770	96440	54,5	29,0
40	17R, 21P, 27P, 34H	1498	69248	46,2	31,1
41	17R, 21P, 27P	1371	74090	54,0	49,9
42	17R, 21P, 27P	603	15340	25,4	30,7
43	17R, 21P, 27P	110	7601	69,1	34,7
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	369	19650	53,3	17,7
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	623	41790	67,1	26,8
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	330	46780	141,8	48,9
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	203	17110	84,3	44,9
48	17R, 21P, 27P	558	112300	201,3	69,7
49	17R, 21P, 27P, 31P	1078	51410	47,7	10,8
50	17R, 21P, 27P, 34P	69	5634	81,7	36,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	523	61963	118,6	37,5

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTr/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	335	159464	476,7	81,6
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	84	10930	130,1	103,5
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	49	8789	179,4	146,1
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	81	6254	77,2	51,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	40	5256	131,4	42,6
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	181	24400	134,8	133,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	135	10340	76,6	109,4
59	14D, 17R, 21K, 27P, 35D	659	18755	28,5	4,3
60	17R, 21P, 27P, 35H	215	26310	122,4	45,2
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	842	33403	39,7	66,7
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	420	17956	42,8	63,0
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	3485	123900	35,6	157,1
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	1974	127800	64,7	126,1
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	1158	107934	93,2	82,4
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	581	20780	35,8	45,5
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	172	14670	85,4	51,6
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	234	28486	121,9	64,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	450	46820	104,0	65,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	355	34240	96,5	60,8
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	276	44820	162,4	32,0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	851	220700	259,3	246,6
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	283	50290	177,7	51,7
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	4894	109050	22,3	101,0
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	4025	442000	109,8	91,4
76	17R, 21P, 27P, 34H	686	38935	56,8	80,0
77	17R, 21P, 27P, 34H	1496	204700	136,8	118,4
78	17R, 21P, 27P, 34R	1296	90560	69,9	60,7
79	17R, 21P, 27P, 34R	1652	35510	21,5	46,1
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1670	60400	36,2	68,1
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1424	61150	42,9	87,2
82	14R, 17R, 21P, 27P	1643	142900	87,0	139,6
83	14R, 17R, 21P, 27P	2828	140500	49,7	145,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	5054	476533	94,3	119,6

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTr/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	3140	146100	46,5	91,8
86	17R, 21P, 27P, 34H	2802	352205	125,7	159,3
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	2073	94463	45,6	35,6
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	2311	196100	84,9	46,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	2368	115459	48,8	28,0
90	14H, 17R, 21P, 27P	246	18220	74,1	42,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	386	29450	76,3	100,8
92	14H, 17R, 21P, 27P	668	104500	156,4	145,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	1577	131200	83,2	101,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	397	111065	280,1	46,3
95	17R, 21P, 27P, 34R	5446	388500	71,3	63,4
96	17R, 21P, 27P, 31P	529	62180	117,5	79,6
97	17R, 21P, 27P, 34H	2239	159100	71,1	103,7
98	17R, 21P, 27P, 34P	137	24050	175,5	74,1
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	2700	215515	79,8	100,4
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	11235	311380	27,7	65,3
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	8068	491585	60,9	68,6
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	674	65880	97,7	36,2
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	436	56295	129,1	26,5
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	3136	498050	158,8	29,1
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	2859	452250	158,2	14,7
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	182	16106	88,5	17,6
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	958	33100	34,6	11,1
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	1062	86080	81,1	28,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	164	10388	63,2	13,3
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	339	38260	112,9	53,6
111	17R, 21P, 27P, 34H	1237	404300	326,8	18,5
112	17R, 21P, 27P, 34H	2523	706600	280,1	23,5
113	17R, 21P, 27P, 34H	1168	47040	40,3	59,4
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	188	206	1,1	0,5
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	125	371	3,0	1,2
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	125	9054	72,4	24,8
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	339	15410	45,5	38,6



ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTr/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	104	5432	52,2	21,2
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	381	52360	137,4	48,6
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	161	139700	867,7	45,3
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	449	33540	74,7	22,6
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	324	31920	98,5	49,8
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	300	18590	62,0	16,7
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	288	21045	73,0	27,3
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	152	1608	10,6	0,4
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	659	86760	131,7	7,8
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	205	23360	114,0	18,0
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	1157	26310	22,7	26,4
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	504	58470	116,0	151,1
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	930	222700	239,5	280,0
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	1692	535900	316,7	306,6
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R		30880		28,2

**Tabla 7a**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTr/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1300	135100	103,9	27,6
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	295	107798	365,7	47,5
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	1002	16748	16,7	17,3
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	2373	51550	21,7	20,0
7	14E, 17R, 21P, 26P	1125	47250	42,0	16,5
15	14E, 17R, 21P, 27P				26,0
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1210	55220	45,6	19,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	2710	97230	35,9	12,5
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	476	13000	27,3	9,2
19	14E, 17R, 21P, 27P	1022	95610	93,6	36,7
21	17R, 21P, 27P	1484	27935	18,8	24,4
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	2189	62460	28,5	12,3
23	17R, 21P, 27P, 35E	1120	79870	71,3	25,0
24	17R, 21P, 27P	3006	349700	116,3	90,0

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTR/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
25	17R, 21P, 27P, 35E	3485	131300	37,7	56,5
26	17R, 21P, 27P, 35E	491	151700	309,2	47,5
27	17R, 21P, 27P, 35E	614	90190	146,8	41,3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	1224	54897	44,9	20,5
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	322	21560	67,0	13,9
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	3143	113600	36,1	23,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	619	26510	42,8	16,0
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	176	5976	34,0	10,9
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	2295	28885	12,6	3,9
34	17R, 21P, 27P, 35K	1715	89170	52,0	64,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	948	61740	65,1	50,3
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	1856	60060	32,4	15,7
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	514	7354	14,3	2,3
38	17R, 21P, 27P, 35R	383	38020	99,2	84,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	1770	96440	54,5	29,0
40	17R, 21P, 27P, 34H	1498	69248	46,2	31,1
41	17R, 21P, 27P	1371	74090	54,0	49,9
42	17R, 21P, 27P	603	15340	25,4	30,7
43	17R, 21P, 27P	110	7601	69,1	34,7
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	369	19650	53,3	17,7
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	623	41790	67,1	26,8
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	330	46780	141,8	48,9
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	203	17110	84,3	44,9
48	17R, 21P, 27P	558	112300	201,3	69,7
49	17R, 21P, 27P, 31P	1078	51410	47,7	10,8
50	17R, 21P, 27P, 34P	69	5634	81,7	36,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	523	61963	118,6	37,5
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	335	159464	476,7	81,6
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	84	10930	130,1	103,5
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	49	8789	179,4	146,1
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	81	6254	77,2	51,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	40	5256	131,4	42,6
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	181	24400	134,8	133,0

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTR/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	135	10340	76,6	109,4
59	14D, 17R, 21K, 27P, 35D	659	18755	28,5	4,3
60	17R, 21P, 27P, 35H	215	26310	122,4	45,2
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	842	33403	39,7	66,7
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	420	17956	42,8	63,0
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	3485	123900	35,6	157,1
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	1974	127800	64,7	126,1
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	1158	107934	93,2	82,4
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	581	20780	35,8	45,5
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	172	14670	85,4	51,6
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	234	28486	121,9	64,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	450	46820	104,0	65,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	355	34240	96,5	60,8
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	276	44820	162,4	32,0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	851	220700	259,3	246,6
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	283	50290	177,7	51,7
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	4894	109050	22,3	101,0
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	4025	442000	109,8	91,4
76	17R, 21P, 27P, 34H	686	38935	56,8	80,0
77	17R, 21P, 27P, 34H	1496	204700	136,8	118,4
78	17R, 21P, 27P, 34R	1296	90560	69,9	60,7
79	17R, 21P, 27P, 34R	1652	35510	21,5	46,1
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1670	60400	36,2	68,1
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1424	61150	42,9	87,2
82	14R, 17R, 21P, 27P	1643	142900	87,0	139,6
83	14R, 17R, 21P, 27P	2828	140500	49,7	145,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	5054	476533	94,3	119,6
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	3140	146100	46,5	91,8
86	17R, 21P, 27P, 34H	2802	352205	125,7	159,3
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	2073	94463	45,6	35,6
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	2311	196100	84,9	46,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	2368	115459	48,8	28,0
90	14H, 17R, 21P, 27P	246	18220	74,1	42,2

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTR/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
91	17R, 21P, 27P, 34H	386	29450	76,3	100,8
92	14H, 17R, 21P, 27P	668	104500	156,4	145,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	1577	131200	83,2	101,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	397	111065	280,1	46,3
95	17R, 21P, 27P, 34R	5446	388500	71,3	63,4
96	17R, 21P, 27P, 31P	529	62180	117,5	79,6
97	17R, 21P, 27P, 34H	2239	159100	71,1	103,7
98	17R, 21P, 27P, 34P	137	24050	175,5	74,1
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	2700	215515	79,8	100,4
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	11235	311380	27,7	65,3
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	8068	491585	60,9	68,6
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	674	65880	97,7	36,2
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	436	56295	129,1	26,5
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	3136	498050	158,8	29,1
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	2859	452250	158,2	14,7
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	182	16106	88,5	17,6
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	958	33100	34,6	11,1
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	1062	86080	81,1	28,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	164	10388	63,2	13,3
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	339	38260	112,9	53,6
111	17R, 21P, 27P, 34H	1237	404300	326,8	18,5
112	17R, 21P, 27P, 34H	2523	706600	280,1	23,5
113	17R, 21P, 27P, 34H	1168	47040	40,3	59,4
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	125	9054	72,4	24,8
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	339	15410	45,5	38,6
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	104	5432	52,2	21,2
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	381	52360	137,4	48,6
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	161	139700	867,7	45,3
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	449	33540	74,7	22,6
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	324	31920	98,5	49,8
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	300	18590	62,0	16,7
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	288	21045	73,0	27,3
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	152	1608	10,6	0,4

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTR/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	659	86760	131,7	7,8
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	205	23360	114,0	18,0
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	1157	26310	22,7	26,4
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	504	58470	116,0	151,1
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	930	222700	239,5	280,0
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	1692	535900	316,7	306,6
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R		30880		28,2

**Tabla 7b**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTR/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1300	135100	103,9	27,6
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	295	107798	365,7	47,5
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	1002	16748	16,7	17,3
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	2373	51550	21,7	20,0
7	14E, 17R, 21P, 26P	1125	47250	42,0	16,5
15	14E, 17R, 21P, 27P				26,0
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	1210	55220	45,6	19,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	2710	97230	35,9	12,5
19	14E, 17R, 21P, 27P	1022	95610	93,6	36,7
21	17R, 21P, 27P	1484	27935	18,8	24,4
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	2189	62460	28,5	12,3
23	17R, 21P, 27P, 35E	1120	79870	71,3	25,0
24	17R, 21P, 27P	3006	349700	116,3	90,0
25	17R, 21P, 27P, 35E	3485	131300	37,7	56,5
26	17R, 21P, 27P, 35E	491	151700	309,2	47,5
27	17R, 21P, 27P, 35E	614	90190	146,8	41,3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	1224	54897	44,9	20,5
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	322	21560	67,0	13,9
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	3143	113600	36,1	23,6
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	619	26510	42,8	16,0
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	176	5976	34,0	10,9
34	17R, 21P, 27P, 35K	1715	89170	52,0	64,4

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTr/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
35	17R, 21P, 27P, 35K	948	61740	65,1	50,3
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	1856	60060	32,4	15,7
38	17R, 21P, 27P, 35R	383	38020	99,2	84,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	1770	96440	54,5	29,0
40	17R, 21P, 27P, 34H	1498	69248	46,2	31,1
41	17R, 21P, 27P	1371	74090	54,0	49,9
42	17R, 21P, 27P	603	15340	25,4	30,7
43	17R, 21P, 27P	110	7601	69,1	34,7
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	369	19650	53,3	17,7
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	623	41790	67,1	26,8
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	330	46780	141,8	48,9
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	203	17110	84,3	44,9
48	17R, 21P, 27P	558	112300	201,3	69,7
49	17R, 21P, 27P, 31P	1078	51410	47,7	10,8
50	17R, 21P, 27P, 34P	69	5634	81,7	36,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	523	61963	118,6	37,5
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	335	159464	476,7	81,6
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	84	10930	130,1	103,5
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	49	8789	179,4	146,1
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	81	6254	77,2	51,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	40	5256	131,4	42,6
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	181	24400	134,8	133,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	135	10340	76,6	109,4
60	17R, 21P, 27P, 35H	215	26310	122,4	45,2
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	842	33403	39,7	66,7
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	420	17956	42,8	63,0
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	3485	123900	35,6	157,1
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	1974	127800	64,7	126,1
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	1158	107934	93,2	82,4
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	581	20780	35,8	45,5
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	172	14670	85,4	51,6
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	234	28486	121,9	64,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	450	46820	104,0	65,3

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTr/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
70	14H, 17R, 21P, 27P	355	34240	96,5	60,8
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	276	44820	162,4	32,0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	851	220700	259,3	246,6
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	283	50290	177,7	51,7
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	4894	109050	22,3	101,0
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	4025	442000	109,8	91,4
76	17R, 21P, 27P, 34H	686	38935	56,8	80,0
77	17R, 21P, 27P, 34H	1496	204700	136,8	118,4
78	17R, 21P, 27P, 34R	1296	90560	69,9	60,7
79	17R, 21P, 27P, 34R	1652	35510	21,5	46,1
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1670	60400	36,2	68,1
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1424	61150	42,9	87,2
82	14R, 17R, 21P, 27P	1643	142900	87,0	139,6
83	14R, 17R, 21P, 27P	2828	140500	49,7	145,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	5054	476533	94,3	119,6
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	3140	146100	46,5	91,8
86	17R, 21P, 27P, 34H	2802	352205	125,7	159,3
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	2073	94463	45,6	35,6
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	2311	196100	84,9	46,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	2368	115459	48,8	28,0
90	14H, 17R, 21P, 27P	246	18220	74,1	42,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	386	29450	76,3	100,8
92	14H, 17R, 21P, 27P	668	104500	156,4	145,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	1577	131200	83,2	101,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	397	111065	280,1	46,3
95	17R, 21P, 27P, 34R	5446	388500	71,3	63,4
96	17R, 21P, 27P, 31P	529	62180	117,5	79,6
97	17R, 21P, 27P, 34H	2239	159100	71,1	103,7
98	17R, 21P, 27P, 34P	137	24050	175,5	74,1
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	2700	215515	79,8	100,4
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	11235	311380	27,7	65,3
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	8068	491585	60,9	68,6
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	674	65880	97,7	36,2

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTr/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	436	56295	129,1	26,5
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	3136	498050	158,8	29,1
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	2859	452250	158,2	14,7
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	182	16106	88,5	17,6
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	958	33100	34,6	11,1
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	1062	86080	81,1	28,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	164	10388	63,2	13,3
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	339	38260	112,9	53,6
111	17R, 21P, 27P, 34H	1237	404300	326,8	18,5
112	17R, 21P, 27P, 34H	2523	706600	280,1	23,5
113	17R, 21P, 27P, 34H	1168	47040	40,3	59,4
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	125	9054	72,4	24,8
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	339	15410	45,5	38,6
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	104	5432	52,2	21,2
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	381	52360	137,4	48,6
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	161	139700	867,7	45,3
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	449	33540	74,7	22,6
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	324	31920	98,5	49,8
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	300	18590	62,0	16,7
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	288	21045	73,0	27,3
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	205	23360	114,0	18,0
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	1157	26310	22,7	26,4
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	504	58470	116,0	151,1
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	930	222700	239,5	280,0
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	1692	535900	316,7	306,6
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R		30880		28,2

**Tabla 7c**

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión a CTr/amilina-r	Relación de unión a CTh/amilina-h
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	1300	135100	103,9	27,6
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	295	107798	365,7	47,5
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	2373	51550	21,7	20,0



ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	CI <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión CTr/amilina-r	Relación de unión CTh/amilina-h
15	14E, 17R, 21P, 27P				26,0
19	14E, 17R, 21P, 27P	1022	95610	93,6	36,7
21	17R, 21P, 27P	1484	27935	18,8	24,4
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	2189	62460	28,5	12,3
23	17R, 21P, 27P, 35E	1120	79870	71,3	25,0
24	17R, 21P, 27P	3006	349700	116,3	90,0
25	17R, 21P, 27P, 35E	3485	131300	37,7	56,5
26	17R, 21P, 27P, 35E	491	151700	309,2	47,5
27	17R, 21P, 27P, 35E	614	90190	146,8	41,3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	1224	54897	44,9	20,5
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	3143	113600	36,1	23,6
34	17R, 21P, 27P, 35K	1715	89170	52,0	64,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	948	61740	65,1	50,3
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	1856	60060	32,4	15,7
38	17R, 21P, 27P, 35R	383	38020	99,2	84,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	1770	96440	54,5	29,0
40	17R, 21P, 27P, 34H	1498	69248	46,2	31,1
41	17R, 21P, 27P	1371	74090	54,0	49,9
42	17R, 21P, 27P	603	15340	25,4	30,7
43	17R, 21P, 27P	110	7601	69,1	34,7
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	623	41790	67,1	26,8
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	330	46780	141,8	48,9
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	203	17110	84,3	44,9
48	17R, 21P, 27P	558	112300	201,3	69,7
50	17R, 21P, 27P, 34P	69	5634	81,7	36,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	523	61963	118,6	37,5
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	335	159464	476,7	81,6
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	84	10930	130,1	103,5
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	49	8789	179,4	146,1
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	81	6254	77,2	51,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	40	5256	131,4	42,6
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	181	24400	134,8	133,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	135	10340	76,6	109,4

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	CI <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	CI <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión CTr/amilina-r	Relación de unión CTh/amilina-h
60	17R, 21P, 27P, 35H	215	26310	122,4	45,2
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	842	33403	39,7	66,7
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	420	17956	42,8	63,0
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	3485	123900	35,6	157,1
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	1974	127800	64,7	126,1
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	1158	107934	93,2	82,4
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	581	20780	35,8	45,5
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	172	14670	85,4	51,6
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	234	28486	121,9	64,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	450	46820	104,0	65,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	355	34240	96,5	60,8
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	276	44820	162,4	32,0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	851	220700	259,3	246,6
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	283	50290	177,7	51,7
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	4894	109050	22,3	101,0
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	4025	442000	109,8	91,4
76	17R, 21P, 27P, 34H	686	38935	56,8	80,0
77	17R, 21P, 27P, 34H	1496	204700	136,8	118,4
78	17R, 21P, 27P, 34R	1296	90560	69,9	60,7
79	17R, 21P, 27P, 34R	1652	35510	21,5	46,1
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1670	60400	36,2	68,1
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	1424	61150	42,9	87,2
82	14R, 17R, 21P, 27P	1643	142900	87,0	139,6
83	14R, 17R, 21P, 27P	2828	140500	49,7	145,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	5054	476533	94,3	119,6
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	3140	146100	46,5	91,8
86	17R, 21P, 27P, 34H	2802	352205	125,7	159,3
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	2073	94463	45,6	35,6
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	2311	196100	84,9	46,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	2368	115459	48,8	28,0
90	14H, 17R, 21P, 27P	246	18220	74,1	42,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	386	29450	76,3	100,8
92	14H, 17R, 21P, 27P	668	104500	156,4	145,0

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Cl <sub>50</sub> de unión a R-amilina-r (pM)	Cl <sub>50</sub> de unión a CTRr (pM)	Relación de unión CTr/amilina-r	Relación de unión CTh/amilina-h
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	1577	131200	83,2	101,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	397	111065	280,1	46,3
95	17R, 21P, 27P, 34R	5446	388500	71,3	63,4
96	17R, 21P, 27P, 31P	529	62180	117,5	79,6
97	17R, 21P, 27P, 34H	2239	159100	71,1	103,7
98	17R, 21P, 27P, 34P	137	24050	175,5	74,1
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	2700	215515	79,8	100,4
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	11235	311380	27,7	65,3
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	8068	491585	60,9	68,6
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	674	65880	97,7	36,2
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	436	56295	129,1	26,5
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	3136	498050	158,8	29,1
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	1062	86080	81,1	28,5
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	339	38260	112,9	53,6
112	17R, 21P, 27P, 34H	2523	706600	280,1	23,5
113	17R, 21P, 27P, 34H	1168	47040	40,3	59,4
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	125	9054	72,4	24,8
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	339	15410	45,5	38,6
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	104	5432	52,2	21,2
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	381	52360	137,4	48,6
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	161	139700	867,7	45,3
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	449	33540	74,7	22,6
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	324	31920	98,5	49,8
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	288	21045	73,0	27,3
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	1157	26310	22,7	26,4
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	504	58470	116,0	151,1
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	930	222700	239,5	280,0
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	1692	535900	316,7	306,6
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R		30880		28,2

### **Solubilidad**

La solubilidad de los polipéptidos se probó como se describe en el Ensayo (IV) y los resultados mostrados en la Tabla 8 y en la Tabla 9.

Los compuestos desvelados en la Tabla 8 y la Tabla 9 tienen un valor de  $CI_{50}$  de R-amilina-h inferior a 1200  $\mu M$ . Detalles del resto de unión a albúmina, conector y sitios de acilación se han eliminado de estas tablas. Para información estructural completa consulte por favor la entrada con un número de compuesto correspondiente en la Tabla 2. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

5

**Tabla 8**

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 3,0 Concentración ( $\mu M$ )	Solubilidad pH 4,0 Concentración ( $\mu M$ )	Solubilidad pH 5,0 Concentración ( $\mu M$ )	Solubilidad pH 6,0 Concentración ( $\mu M$ )
1	$\geq 200$	$\geq 200$	172	$\geq 200$
2	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
3	$\geq 200$	96	141	189
4				
5				
6				
7				
8	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
9	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
10	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
11	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
12	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
13				
14	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
15	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
16	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
17	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
18	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
19	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
20	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
21	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
22	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	195
23	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
24	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
25	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
26	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
27	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
28	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$
29	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$	$\geq 200$

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 3,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 4,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 5,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 6,0 Concentración (µM)
30	≥200	≥200	≥200	≥200
31	≥200	≥200	≥200	≥200
32	≥200	≥200	≥200	≥200
33	≥200	≥200	≥200	≥200
34	≥200	≥200	≥200	≥200
35	≥200	≥200	≥200	≥200
36	≥200	≥200	≥200	≥200
37	≥200	≥200	≥200	≥200
38	≥200	≥200	≥200	≥200
39	≥200	≥200	≥200	≥200
40	≥200	≥200	≥200	≥200
41				
42	≥200	≥200	≥200	≥200
43	≥200	≥200	≥200	≥200
44	≥200	≥200	≥200	≥200
45	≥200	≥200	≥200	≥200
46	≥200	≥200	≥200	≥200
47	≥200	≥200	≥200	≥200
48	≥200	≥200	≥200	≥200
49	≥200	≥200	≥200	≥200
50	≥200	≥200	≥200	≥200
51	≥200	≥200	≥200	≥200
52	≥200	≥200	≥200	≥200
53	≥200	≥200	≥200	≥200
54	≥200	≥200	≥200	≥200
55	≥200	≥200	≥200	≥200
56	≥200	≥200	≥200	≥200
57	≥200	≥200	≥200	≥200
58	≥200	≥200	≥200	≥200
59	≥200	≥200	≥200	≥200
60	≥200	≥200	≥200	≥200
61	≥200	≥200	≥200	≥200
62	≥200	≥200	≥200	≥200
63	≥200	≥200	≥200	≥200

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 3,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 4,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 5,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 6,0 Concentración (µM)
64	≥200	≥200	≥200	≥200
65	≥200	≥200	≥200	≥200
66	≥200	≥200	≥200	≥200
67	≥200	≥200	≥200	≥200
68	≥200	≥200	≥200	≥200
69	≥200	≥200	≥200	≥200
70	≥200	≥200	≥200	≥200
71	≥200	≥200	≥200	≥200
72	≥200	≥200	≥200	≥200
73	≥200	≥200	≥200	≥200
74	≥200	≥200	≥200	≥200
75	≥200	≥200	≥200	≥200
76	≥200	≥200	≥200	≥200
77	≥200	≥200	≥200	≥200
78	≥200	≥200	≥200	≥200
79	≥200	≥200	≥200	≥200
80	≥200	≥200	≥200	≥200
81	≥200	≥200	≥200	≥200
82	≥200	≥200	≥200	≥200
83	≥200	≥200	≥200	≥200
84	≥200	≥200	≥200	≥200
85	≥200	≥200	≥200	≥200
86	≥200	≥200	≥200	≥200
87	≥200	≥200	≥200	156
88	≥200	≥200	≥200	≥200
89	≥200	≥200	≥200	≥200
90	≥200	≥200	≥200	≥200
91	≥200	≥200	≥200	≥200
92	≥200	≥200	≥200	≥200
93	≥200	≥200	≥200	≥200
94	≥200	≥200	≥200	≥200
95	≥200	≥200	≥200	≥200
96	≥200	≥200	≥200	≥200
97	≥200	≥200	≥200	≥200

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 3,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 4,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 5,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 6,0 Concentración (µM)
98	≥200	≥200	≥200	≥200
99	≥200	≥200	≥200	≥200
100	≥200	≥200		≥200
101	≥200	≥200	≥200	≥200
102	≥200	197	195	≥200
103	≥200	≥200	≥200	≥200
104	≥200	≥200	≥200	≥200
105	≥200	≥200	≥200	≥200
106	≥200	≥200	≥200	≥200
107	≥200	≥200	≥200	≥200
108	≥200	≥200	≥200	≥200
109	≥200	≥200	≥200	≥200
110	≥200	≥200	≥200	≥200
111	≥200	≥200	≥200	≥200
112	≥200	≥200	≥200	≥200
113	≥200	≥200	≥200	≥200
114	≥200	≥200	≥200	≥200
115	≥200	≥200	≥200	≥200
116	≥200	≥200	≥200	≥200
117	≥200	≥200	≥200	≥200
118	≥200	≥200	≥200	≥200
119	174	≥200	≥200	≥200
120	≥200	≥200	≥200	≥200
121		≥200	≥200	≥200
122	≥200	≥200	≥200	≥200
123	≥200	≥200	≥200	≥200
124	≥200	≥200	≥200	≥200
125	≥200	≥200	≥200	≥200
126		7	0	64
127				
128	≥200	≥200	≥200	≥200
129	≥200	≥200	≥200	≥200
130	≥200	≥200	≥200	≥200
131				

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 3,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 4,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 5,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 6,0 Concentración (µM)
132	≥200	≥200	≥200	≥200

**Tabla 8a**

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 3,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 4,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 5,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 6,0 Concentración (µM)
126		7	0	64

**Tabla 9**

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 6,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 8,0 Concentración (µM)
1	≥200	≥200	≥200	≥200
2	190	≥200	≥200	≥200
3	≥200	195	≥200	≥200
4				
5				
6				
7				
8	≥200	≥200	≥200	≥200
9	≥200	≥200	≥200	≥200
10	≥200	≥200	≥200	≥200
11	≥200	≥200	≥200	≥200
12	≥200	≥200	≥200	≥200
13				
14	≥200	≥200	≥200	≥200
15	≥200	≥200	≥200	≥200
16	≥200	≥200	≥200	≥200
17	≥200	≥200	159	154
18	≥200	177	122	111
19	≥200	≥200	≥200	≥200
20	≥200	≥200	≥200	≥200
21	≥200	≥200	≥200	195
22	≥200	≥200	≥200	≥200
23	≥200	≥200	≥200	≥200
24	≥200	≥200	≥200	≥200
25	≥200	≥200	≥200	≥200



ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 6,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 8,0 Concentración (µM)
26	≥200	≥200	≥200	≥200
27	≥200	≥200	≥200	≥200
28	≥200	≥200	≥200	≥200
29	≥200	≥200	≥200	≥200
30	≥200	≥200	≥200	≥200
31	≥200	≥200	≥200	≥200
32	≥200	≥200	≥200	≥200
33	≥200	≥200	≥200	≥200
34	≥200	≥200	≥200	≥200
35	≥200	≥200	≥200	≥200
36	≥200	≥200	≥200	≥200
37	≥200	≥200	≥200	≥200
38	≥200	≥200	≥200	≥200
39	≥200	≥200	≥200	≥200
40	≥200	≥200	≥200	≥200
41				
42	≥200	163	84	65
43	≥200	≥200	≥200	≥200
44	≥200	≥200	87	39
45	≥200	≥200	≥200	110
46	≥200	186	106	145
47	≥200	≥200	50	68
48	≥200	≥200	≥200	≥200
49	≥200	≥200	≥200	≥200
50	≥200	≥200	≥200	≥200
51	≥200	≥200	183	109
52	≥200	155	106	110
53	≥200	≥200	≥200	≥200
54	≥200	≥200	≥200	≥200
55	≥200	≥200	≥200	119
56	≥200	≥200	≥200	147
57	≥200	≥200	142	101
58	≥200	≥200	96	48
59	≥200	≥200	≥200	≥200

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 6,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 8,0 Concentración (µM)
60	≥200	≥200	186	98
61	≥200	≥200	≥200	153
62	≥200	≥200	≥200	189
63	≥200	≥200	≥200	≥200
64	≥200	≥200	≥200	≥200
65	≥200	≥200	≥200	≥200
66	≥200	≥200	131	52
67	≥200	≥200	≥200	178
68	≥200	≥200	193	138,5
69	≥200	≥200	≥200	≥200
70	≥200	≥200	≥200	≥200
71	≥200	≥200	≥200	≥200
72	≥200	≥200	≥200	194
73	≥200	≥200	≥200	172
74	≥200	≥200	≥200	≥200
75	≥200	≥200	193	150
76	≥200	≥200	≥200	139,5
77	≥200	≥200	147	59
78	≥200	≥200	≥200	≥200
79	≥200	≥200	≥200	≥200
80	≥200	≥200	≥200	≥200
81	≥200	≥200	≥200	≥200
82	≥200	≥200	≥200	≥200
83	≥200	≥200	≥200	≥200
84	≥200	≥200	≥200	≥200
85	≥200	≥200	≥200	≥200
86	≥200	≥200	157	≥200
87	144	146	≥200	≥200
88	≥200	162	113	108
89	≥200	172	161,5	149
90	≥200	≥200	≥200	≥200
91	≥200	≥200	≥200	≥200
92	≥200	≥200	≥200	≥200
93	≥200	≥200	≥200	≥200

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 6,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 8,0 Concentración (µM)
94	≥200	≥200	≥200	≥200
95	≥200	≥200	≥200	≥200
96	≥200	≥200	≥200	≥200
97	≥200	≥200	88	43
98	≥200	≥200	≥200	176
99	≥200	154	94	120
100	≥200	109	26	31
101	≥200	182	69	83
102	≥200	154	88	113
103	≥200	≥200	141	194
104	≥200	≥200	≥200	≥200
105	≥200	≥200	≥200	≥200
106	≥200	≥200	≥200	≥200
107	≥200	≥200	≥200	≥200
108	≥200	≥200	≥200	≥200
109	≥200	≥200	≥200	≥200
110	≥200	≥200	184	166
111	≥200	≥200	≥200	165
112	≥200	≥200	≥200	≥200
113	≥200		154	96
114	≥200	≥200	≥200	≥200
115	≥200	≥200	≥200	≥200
116	≥200	≥200	≥200	180
117	≥200	≥200	≥200	147
118	≥200	≥200	≥200	≥200
119	174	182	112	32
120	≥200	≥200	≥200	≥200
121	≥200	≥200	≥200	≥200
122	≥200	≥200	≥200	≥200
123	≥200	≥200	≥200	≥200
124	≥200	≥200	≥200	165
125	≥200	≥200	≥200	≥200
126	131	198	≥200	
127				

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 6,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 8,0 Concentración (µM)
128	≥200	≥200	≥200	≥200
129	≥200	≥200	187	102
130	≥200	≥200	≥200	≥200
131				
132	≥200	≥200	≥200	≥200

Tabla 9a

Ejemplo N.º	Solubilidad pH 6,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,0 Concentración (µM)	Solubilidad pH 7,5 Concentración (µM)	Solubilidad pH 8,0 Concentración (µM)
58	≥200	≥200	96	48
66	≥200	≥200	131	52
77	≥200	≥200	147	59
97	≥200	≥200	88	43
100	≥200	109	26	31
119	174	182	112	32

**Estabilidad física**

- 5 Los polipéptidos se probaron para estabilidad física en el ensayo de ThT (Ensayo (III)) y los datos se presentan en la Tabla 10.

Los compuestos desvelados en la Tabla 10 tienen un valor de  $Cl_{50}$  de R-amilina-h inferior a 1200 pM. Detalles del resto de unión a albúmina, conector y Sitios de acilación se han eliminado de estas tablas. Para información estructural completa consulte por favor la entrada con un número de compuesto correspondiente en la Tabla 2. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

10

Tabla 10

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	pI	ThT pH 4,0 tiempo de desfase (h)	ThT pH 4,0 recuperación (%)
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	4,8	0	0
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	4,8	10	1
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	4,8		
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	8,6		
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	8,6		
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	8,2		
7	14E, 17R, 21P, 26P	8,2		
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	8,6	45	94
9	14E, 17R, 21P, 27P	8,2	19	51
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	8,6	45	91

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>pl</b>	<b>ThT pH 4,0 tiempo de desfase (h)</b>	<b>ThT pH 4,0 recuperación (%)</b>
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	5,9	45	89
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	7,2	45	83
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	5,8	45	75
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	5,9	45	88
15	14E, 17R, 21P, 27P	5,9	45	20
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	10,1	45	89
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	8,4	45	92
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	8,4	45	100
19	14E, 17R, 21P, 27P	8,2	9	0
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	8,6	45	88
21	17R, 21P, 27P	10,1	24	75
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	5,9	45	89
23	17R, 21P, 27P, 35E	8,2	3	0
24	17R, 21P, 27P	10,1	34	0
25	17R, 21P, 27P, 35E	7,2	2	0
26	17R, 21P, 27P, 35E	7,2	12	0
27	17R, 21P, 27P, 35E	7,2	28	3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	8,2	40	74
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	8,2	16	19
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	8,4	16	59
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	8,2	45	85
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	8,2	45	78
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	5,9	9	0
34	17R, 21P, 27P, 35K	10,6	35	99
35	17R, 21P, 27P, 35K	10,2	45	100
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	9,9	45	100
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	8,2	15	98
38	17R, 21P, 27P, 35R	11,4	27	67
39	17R, 21P, 27P, 34R	11,7	45	100
40	17R, 21P, 27P, 34H	10,1	26	92
41	17R, 21P, 27P	8,8	7	4
42	17R, 21P, 27P	11,5	2	9
43	17R, 21P, 27P	11,5	4	9
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	11,4	45	81

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>pI</b>	<b>ThT pH 4,0 tiempo de desfase (h)</b>	<b>ThT pH 4,0 recuperación (%)</b>
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	11,4	45	87
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	11,4	24	0
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	11,4	45	84
48	17R, 21P, 27P	8,8	25	1
49	17R, 21P, 27P, 31P	8,8	8	5
50	17R, 21P, 27P, 34P	8,8	2	8
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	8,8	7	91
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	7,2	41	98
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	8,8	18	0
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	8,8	15	0
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	8,8	24	0
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	8,8	22	0
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	8,8	45	86
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	8,8	38	86
59	14D, 17R, 21K, 27P, 35D	5,8	23	5
60	17R, 21P, 27P, 35H	8,8	45	92
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	8,8	45	92
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	8,8	45	92
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	11,4	45	92
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	11,4	45	85
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	11,4	45	86
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	8,8	45	88
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	8,8	26	58
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	8,8	24	73
69	14H, 17R, 21P, 27P	8,8	22	13
70	14H, 17R, 21P, 27P	8,8	7	0
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	8,8	11	0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	8,8	13	0
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	8,8	12	1
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	10,2	45	87
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	8,8	25	12
76	17R, 21P, 27P, 34H	8,8	22	31
77	17R, 21P, 27P, 34H	8,8	21	64
78	17R, 21P, 27P, 34R	11,4	13	15

ES 2 640 285 T3

<b>Ejemplo N.º</b>	<b>Modificaciones de secuencia</b>	<b>pI</b>	<b>ThT pH 4,0 tiempo de desfase (h)</b>	<b>ThT pH 4,0 recuperación (%)</b>
79	17R, 21P, 27P, 34R	11,4	21	81
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	8,8	28	90
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	8,8	45	93
82	14R, 17R, 21P, 27P	11,4	12	63
83	14R, 17R, 21P, 27P	11,4	12	79
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	11,4	45	100
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	11,4	45	100
86	17R, 21P, 27P, 34H	7,4	32	60
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	6,6	45	74
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	7,2	45	100
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	7,2	43	86
90	14H, 17R, 21P, 27P	11,5	10	42
91	17R, 21P, 27P, 34H	11,5	4	88
92	14H, 17R, 21P, 27P	7,4	8	0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	8,8	16	89
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	8,8	10	0
95	17R, 21P, 27P, 34R	11,4	37	76
96	17R, 21P, 27P, 31P	8,8	12	32
97	17R, 21P, 27P, 34H	8,8	30	77
98	17R, 21P, 27P, 34P	8,8	4	0
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	11,4	17	29
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	11,4	33	77
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	11,4	45	85
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	11,4	26	77
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	11,4	45	82
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	5,7	45	97
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	5,9	45	90
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	4,9	33	56
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	6,6	45	88
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	7,2	45	87
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	5,9	35	43
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	7,2	17	3
111	17R, 21P, 27P, 34H	8,8	10	79
112	17R, 21P, 27P, 34H	8,8	30	86

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	pI	ThT pH 4,0 tiempo de desfase (h)	ThT pH 4,0 recuperación (%)
113	17R, 21P, 27P, 34H	8,8	45	89
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	7,2	45	100
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	10,4	45	100
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	8,8	45	88
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	8,8	45	78
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	7,4	45	100
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	8,2	10	93
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	5,8	14	1
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	4,9	3	0
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	4,8	45	100
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	5,9	30	11
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	6,6	45	90
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	4,9	23	24
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	4,9	0	0
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	5,8	25	0
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	7,4	41	100
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	8,8	45	100
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	7,2	45	98
131	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	7,2		
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	13,0		

### Consumo de alimentos

Los polipéptidos se probaron con respecto a su efecto en el ensayo del consumo de alimentos ensayo (I) y los resultados se muestran en la Tabla 11.

- 5 Los compuestos desvelados en la Tabla 11 tienen un valor de  $Cl_{50}$  de R-amilina-h inferior a 1200 pM. Detalles del resto de unión a albúmina, conector y Sitios de acilación se han eliminado de estas tablas. Para información estructural completa consulte por favor la entrada con un número de compuesto correspondiente en la Tabla 2. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

Tabla 11

Ejemplo N.º	Reducción del consumo de alimentos 0-24 h 30 nmol/kg (%)	Consumo de alimentos reducción 24-48 h 30 nmol/kg (%)	Consumo de alimentos reducción 0-24 h 3 nmol/kg (%)	Consumo de alimentos reducción 24-48 h 3 nmol/kg (%)
2	72	62	39	10
24	22	1		
28	49	38		
30	41	17		



ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Reducción del consumo de alimentos 0-24 h 30 nmol/kg (%)	Consumo de alimentos reducción 24-48 h 30 nmol/kg (%)	Consumo de alimentos reducción 0-24 h 3 nmol/kg (%)	Consumo de alimentos reducción 24-48 h 3 nmol/kg (%)
32	62	7		
34	37	25		
35	51	15		
38	47	0		
39	36	8		
40	51	26		
45	27	3		
47	51	0		
51	52	30		
52	63	50	25	15
57	62	16		
60	69	21		
61	53	18		
62	62	18		
64	4	3		
65	10	0		
67	47	0		
68	33	0		
76	31	2		
77	40	16		
80	46	9		
81	40	3		
84	10	0		
85	30	6		
86	48	26		
87	29	20		
88	31	15		
89	46	37		
95	22	0		
104	31	28		
106	63	69		
108	29	0		
109	89	91	57	50

Ejemplo N.º	Reducción del consumo de alimentos 0-24 h 30 nmol/kg (%)	Consumo de alimentos reducción 24-48 h 30 nmol/kg (%)	Consumo de alimentos reducción 0-24 h 3 nmol/kg (%)	Consumo de alimentos reducción 24-48 h 3 nmol/kg (%)
110	68	31		
111	17	0		
113	48	2		
117	61	4		
118	77	30	43	1
120	66	61		
122			50	50
124	73	38		
130	80	27		
131	17	14		

#### **Perfil farmacocinético (PK)**

##### **T1/2 i.v. P.K en minicerdos (horas)**

5 La semivida de los polipéptidos de la presente invención se probó en minicerdos como se describe en el Ensayo (IX) y los datos se dan en la Tabla 12.

Los compuestos desvelados en la Tabla 13 tienen un valor de  $Cl_{50}$  de R-amilina-h inferior a 1200 pM. Detalles del resto de unión a albúmina, conector y Sitios de acilación se han eliminado de estas tablas. Para información estructural completa consulte por favor la entrada con un número de compuesto correspondiente en la Tabla 2. Más detalles referentes a los compuestos, tales como UPAC nomenclatura puede encontrarse en la Tabla 14.

10

**Tabla 12**

Ejemplo N.º	T1/2 i.v. P.K en minicerdos (horas)
52	99,5
76	76
77	81
85	85
86	103,9
106	49
109	95

##### **T1/2 i.v. P.K en ratas (horas)**

La semivida de los polipéptidos de la presente invención se probó en ratas como se describe en el Ensayo (X) y los datos se dan en la Tabla 13.

15 Los compuestos desvelados en la Tabla 13 tienen un valor de  $Cl_{50}$  de R-amilina-h inferior a 1200 pM. Detalles del resto de unión a albúmina, conector y sitios de acilación se han eliminado de estas tablas. Para información estructural completa consulte por favor la entrada con un número de compuesto correspondiente en la Tabla 2. Más detalles referentes a los compuestos, tales como la nomenclatura de la IUPAC, pueden encontrarse en la Tabla 14.

Tabla 13

Ejemplo N.º	T1/2 i.v. P.K en ratas (horas)
65	3
67	7
110	14
109	17
77	18
86	20
52	21
89	23
2	28
106	37

**Compuestos**

Algunos de los compuestos preferidos de la presente invención se presentan en la Tabla 14.

5

Tabla 14

Compuesto (Ejemplo) N.º	Nomenclatura de la IUPAC
1	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Asp14,Arg17,Pro21,Pro26,Asp35]-amilina-h
2	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Asp35]-amilina-h
3	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Asp14,Arg17,Pro22,Pro26,Asp35]-amilina-h
4	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro25,Pro28,Pro29,Pro37]-amilina-h
5	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro26,Pro37]-amilina-h
6	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro25,Pro28,Pro29]-amilina-h
7	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro26]-amilina-h
8	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro37]-amilina-h
9	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
10	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro37]-amilina-h
11	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Asp35,Pro37]-amilina-h
12	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro37]-amilina-h

Compuesto (Ejemplo) N.º	Nomenclatura de la IUPAC
13	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro37]-amilina-h
14	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro37]-amilina-h
15	N <sup>α1</sup> N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
16	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg35]-amilina-h
17	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
18	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,His35]-amilina-h
19	N <sup>α1</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
20	N <sup>α1</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro37]-amilina-h
21	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
22	N <sup>α1</sup> N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Glu35]-amilina-h
23	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Glu35]-amilina-h
24	N <sup>α1</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
25	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Glu35]-amilina-h
26	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Glu35]-amilina-h
27	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Glu35]-amilina-h
28	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro31,Glu35]-amilina-h
29	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Glu35]-amilina-h
30	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,Glu35]-amilina-h
31	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
32	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34]-amilina-h
33	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro28,Glu35]-amilina-h

Compuesto (Ejemplo) N.º	Nomenclatura de la IUPAC
34	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Lys35]-amilina-h
35	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Lys35]-amilina-h
36	N{Alfa-1}-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Lys34]-amilina-h
37	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro29]-amilina-h
38	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Arg35]-amilina-h
39	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Arg34]-amilina-h
40	N <sup>α1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
41	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
42	N <sup>ε1</sup> -19-carboxinonadecanoil-[Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
43	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-(19-carboxinonadecanoilamino)etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
44	N <sup>ε</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]Lys[Arg1,Arg17,Pro21,Pro27,His35]-amilina-h
45	N <sup>ε</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]Lys[Arg1,Arg17,Pro21,Pro27,His35]-amilina-h
46	N <sup>1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-Gly[Arg1,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
47	N <sup>1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-Gly[Arg1,Arg17,Pro21,Pro27,His35]-amilina-h
48	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
49	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
50	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro34]-amilina-h
51	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg35]-amilina-h
52	N <sup>ε1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg35]-amilina-h
53	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro28,Pro31]-amilina-h
54	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro29,Pro31]-amilina-h
55	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro28,Pro34]-amilina-h
56	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro29,Pro34]-amilina-h
57	N <sup>ε1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro31,His35]-amilina-h

Compuesto (Ejemplo) N.º	Nomenclatura de la IUPAC
58	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,His35]-amilina-h
59	N <sup>E21</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Asp14,Arg17,Lys21,Pro27,Asp35]-amilina-h
60	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His35]-amilina-h
61	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
62	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
63	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
64	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
65	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34]-amilina-h
66	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,His35]-amilina-h
67	N <sup>E1</sup> N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34]-amilina-h
68	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34]-amilina-h
69	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
70	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
71	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Gly14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
72	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Ala14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
73	N <sup>E1</sup> [2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Ser14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
74	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Lys14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
75	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Thr14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
76	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
77	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
78	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Arg34]-amilina-h
79	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Arg34]-amilina-h
80	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h

Compuesto (Ejemplo) N.º	Nomenclatura de la IUPAC
81	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
82	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
83	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Arg14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
84	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg34]-amilina-h
85	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg34]-amilina-h
86	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
87	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
88	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg34]-amilina-h
89	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg35]-amilina-h
90	N <sup>E1</sup> -1-[2-[2-[2-(19-carboxinonadecanoilamino)etoxi]etoxi]acetil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
91	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-(19-carboxinonadecanoilamino)etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
92	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
93	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Ala14,Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
94	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Ala14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34]-amilina-h
95	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Arg34]-amilina-h
96	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro31]-amilina-h
97	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
98	N <sup>E1</sup> -[2-[2-[2-[[2-[2-[2-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]etoxi]etoxi]acetil]amino]etoxi]etoxi]acetil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro34]-amilina-h
99	N{-1}-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-Gly[Arg1,His14,Arg17,Pro21,Pro27]-amilina-h
100	N <sup>-1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-Gly[Arg1,His14,Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
101	N <sup>-1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-Gly[Arg1,Ala14,Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h

Compuesto (Ejemplo) N.º	Nomenclatura de la IUPAC
102	N <sup>1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-Gly[Arg1,His14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34]-amilina-h
103	N <sup>1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-Gly[Arg1,Ala14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34]-amilina-h
104	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,His34,Glu35]-amilina-h
105	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg34,Glu35]-amilina-h
106	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Glu35]-amilina-h
107	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,His34,Glu35]-amilina-h
108	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg34,Glu35]-amilina-h
109	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Glu35]-amilina-h
110	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Arg35]-amilina-h
111	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(15-carboxipentadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
112	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(13-carboxitridecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
113	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(17-carboxiheptadecanoilamino)butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,His34]-amilina-h
114	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Pro37]-amilina-h
115	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Pro37]-amilina-h
116	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[His14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro31,Pro34]-amilina-h
117	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Arg35]-amilina-h
118	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,His35]-amilina-h
119	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Arg17,Pro21,Pro27,Pro31,Pro34,Arg35]-amilina-h
120	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Ser14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Glu35]-amilina-h
121	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro31,Pro34,Glu35]-amilina-h
122	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Glu35]-amilina-h
123	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Glu35]-amilina-h
124	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-



Compuesto (Ejemplo) N.º	Nomenclatura de la IUPAC
	[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,His35]-amilina-h
125	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Glu35,Pro37]-amilina-h
126	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro23,Pro34,Glu35]-amilina-h
127	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Phe37]-amilina-h
128	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Glu14,Arg17,Pro21,Pro27,His35]-amilina-h
129	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]-[Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Arg35]-amilina-h
130	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Pro34,Arg35]-amilina-h
131	N <sup>E1</sup> -[(4S)-4-carboxi-4-[[[(4S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butanoil]amino]butanoil]-[D-Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg35]-amilina-h
132	[Asp14,Arg17,Pro21,Pro27,Arg35]-amilina-h

**Tabla 15**

Compuesto (Ejemplo) N.º	Dosis (nmol/kg)	Red. del consumo de alimentos (%)*		Red. del calcio en plasma (%)**
		0-24 h	24-48 h	0-12 h
Pramlintida	1000	25	0	28
Calcitonina de salmón	3	nt	nt	35
Calcitonina de salmón	30	87	19	39
2	3	39	10	nt
2	30	72	62	nt
2	100	nt	nt	9
51	30	52	30	10
52	3	25	15	nt
52	30	63	50	12
86	30	48	26	0
89	30	46	37	7
106	30	63	69	6
109	3	57	50	7
109	30	89	91	27
110	30	68	31	8
117	30	61	4	9

118	3	43	1	nt
118	30	77	30	26
124	10	nt	nt	3
124	30	73	38	11
<p>* Reducción del consumo de alimentos en ratas después de administración s.c. única en comparación con ratas tratadas con vehículo</p> <p>** Reducción máxima del calcio en plasma en ratas después de administración s.c. única en comparación con ratas tratadas con vehículo</p> <p>nt: no probado</p>				

### **Observaciones**

5 Sin desear quedar ligado a teoría, para algunas de las realizaciones preferidas de la presente invención, una sustitución en el resto de aminoácido 17 y preferentemente también una sustitución en el resto de aminoácido 27 y/o una sustitución en el resto de aminoácido 35, puede proporcionar un aumento de potencia para los polipéptidos de la presente invención. Otras sustituciones pueden proporcionar mejoras adicionales en la potencia para los polipéptidos de la presente invención.

**LISTADO DE SECUENCIAS**

**SEQ ID NO: 1**

Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr

**SEQ ID NO: 2**

5 Ala-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Phe-Leu-Arg-His-Ser-Ser-Pro-Asn-Phe-Gly-Pro-Pro-Pro-Pro-Thr-Pro-Val-Gly-Pro-Asp-Thr-Pro

**SEQ ID NO: 3**

Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Phe-Leu-Arg-His-Ser-Ser-Pro-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Pro-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr

**SEQ ID NO: 4**

10 Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asp-Phe-Leu-Arg-His-Ser-Ser-Pro-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Pro-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Arg-Thr-Tyr

## REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido que es un análogo de SEQ ID NO: 1 que tiene una selectividad de aproximadamente 10 veces o mayor por la unión al receptor de amilina humana con respecto a la unión al receptor de calcitonina humana y en el que:

- 5 (a) dicho análogo de SEQ ID NO: 1 comprende un resto de prolina en la posición 21;
- en el que la numeración de la secuencia de aminoácidos del análogo se corresponde con la secuencia de numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 1; y
- (b) en el que el polipéptido tiene al menos un sustituyente unido a al menos uno de sus restos de aminoácidos y, opcionalmente,
- 10 (c) en el que el polipéptido tiene una  $Cl_{50}$  en un ensayo de unión a receptor de amilina humana de aproximadamente 1200 pM o menos

y está seleccionado del grupo que consiste en uno cualquiera de los polipéptidos presentados en la Tabla 3.

2. El polipéptido según la reivindicación 1, en el que el polipéptido es N- $\epsilon$ -1-((S)-4-carboxi-4-((S)-4-carboxi-4-(19-carboxinonadecanoilamino)butirilamino)butiril)-[Asp14, Arg17, Pro21, Pro27, Arg35]-amilina humana.

- 15 3. El polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para su uso como un medicamento.

4. El polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 para su uso en el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, síndrome inflamatorio del intestino, dispepsia y úlceras gástricas y/o para su uso en disminuir el consumo de alimentos, disminuir la apoptosis de células  $\beta$ , aumentar la función de células  $\beta$  y la masa de células  $\beta$ , y/o para restaurar la sensibilidad de la glucosa a células  $\beta$ .

20

5. El polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o el polipéptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en el que dicho polipéptido se combina con una segunda o más sustancias farmacológicamente activas, seleccionadas del grupo que consiste en: agentes antidiabéticos, agentes antiobesidad, agentes reguladores del apetito, agentes antihipertensores, agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones resultantes de o asociadas a diabetes y agentes para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones y trastornos resultantes de o asociados a obesidad.

25

6. Una combinación según la reivindicación 5, en la que dichas sustancias farmacológicamente activas están seleccionadas del grupo que consiste en: Insulina, derivados de insulina, análogos de insulina, GLP-1, derivados de GLP-1, análogos de GLP-1, derivados de oxintomodulina, sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, inhibidores de glucosidasa, antagonistas del glucagón, inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa-IV), inhibidores de enzimas hepáticas implicadas en la estimulación de la gluconeogénesis y/o glucogenólisis, moduladores de la captación de glucosa, compuestos que modifican el metabolismo de los lípidos tales como agentes antihiperlipidémicos como inhibidores de HMG CoA (estatinas), compuestos que reducen el consumo de alimentos, agonistas de RXR y agentes que actúan sobre el canal de potasio dependiente de ATP de las células  $\beta$ ; colestiramina, colestipol, clofibrato, gemfibrozilo, lovastatina, pravastatina, simvastatina, probucol, dextrotiroxina, neteglinida, repaglinida;  $\beta$ -bloqueantes tales como alprenolol, atenolol, timolol, pindolol, propranolol y metoprolol, inhibidores de ACE (enzima convertidora de angiotensina) tales como benazeprilo, captoprilo, enalaprilo, fosinoprilo, lisinoprilo, alatrioprilo, quinaprilo y ramiprilo, bloqueantes de los canales de calcio tales como nifedipina, felodipina, nicardipina, isradipina, nimodipina, diltiazem y verapamilo, y  $\alpha$ -bloqueantes tales como doxazosina, urapidilo, prazosina y terazosina; agonistas de CART (transcrito regulado por cocaína y anfetamina), antagonistas de NPY (neuropéptido Y), agonistas de MC4 (melanocortina 4), antagonistas de orexina, agonistas de TNF (factor de necrosis tumoral), agonistas de CRF (factor liberador de corticotropina), antagonistas de CRF-BP (proteína de unión al factor liberador de corticotropina), agonistas de urocortina, agonistas de  $\beta$ 3, agonistas de MSH (hormona estimulante de melanocitos), antagonistas de MCH (hormona concentradora de melanocitos), agonistas de CCK (colecistocinina), inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, compuestos de serotonina y noradrenérgicos mixtos, agonistas de 5HT (serotonina), agonistas de bombesina, antagonistas de galanina, hormona de crecimiento, compuestos liberadores de la hormona de crecimiento, agonistas de TRH (hormona liberadora de tirotrópina), moduladores de UCP 2 o 3 (proteína de desacoplamiento 2 o 3), agonistas de leptina, agonistas de DA (bromocriptina, doprexina), inhibidores de lipasa/amilasa, moduladores de RXR (receptor X de retinoide),  $\beta$ -agonistas de TR; antagonistas de histamina H3, gastrina y análogos de gastrina.

30

35

40

45

50

7. El polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o el polipéptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en el que dicho polipéptido reduce el consumo de alimentos en ratas el 25 % o más, con respecto al vehículo, en el plazo de las primeras 24 horas después de a la inyección subcutánea única de 3 nmol/kg y que reduce los niveles de calcio en plasma en ratas menos del 30 %, con respecto al vehículo, en cualquier momento después de una inyección subcutánea única de 3 a 30 nmol/kg.

55

8. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-6 o un polipéptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3-6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento o la prevención de hiperglucemia, diabetes de tipo 2, intolerancia a la glucosa, diabetes de tipo 1, obesidad, hipertensión, síndrome X, dislipidemia, trastornos cognitivos, aterosclerosis, infarto de miocardio, enfermedad cardíaca coronaria y otros trastornos cardiovasculares, accidente cerebrovascular, síndrome inflamatorio del intestino, dispepsia y úlceras gástricas.
- 10 10. Un proceso de preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 8 o un proceso de preparación de una composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 9 que comprende mezclar un polipéptido según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-7 o un polipéptido para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3-7 con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Fig. 1

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación	CI50 de unión a R-amilina-h (pM)	CI50 de unión a CTRh (pM)	Relación de unión de CTh/amilina-h
1	14D, 17R, 21P, 26P, 35D	diácido C20	2xgGlu	1K	1177	32473	27,6
2	14D, 17R, 21P, 27P, 35D	diácido C20	2xgGlu	1K	411	19538	47,5
3	14D, 17R, 22P, 26P, 35D	diácido C20	2xgGlu	1K	1131	19505	17,3
4	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N	321	688	2,1
5	14E, 17R, 21P, 26P, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N	374	537	1,4
6	14E, 17R, 21P, 25P, 28P, 29P	diácido C20	gGlu	extremo N	996	19950	20,0
7	14E, 17R, 21P, 26P	diácido C20	gGlu	extremo N	674	11140	16,5
8	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N	72	38	0,5
9	14E, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N	143	1142	8,0
10	14D, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N	82	99	1,2
11	14E, 17R, 21P, 27P, 35D, 37P	diácido C20	gGlu	extremo N	105	101	1,0
12	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	gGlu	1K	142	353	2,5
13	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	2xgGlu	1K	264	305	1,2
14	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	2xgGlu	extremo N	196	432	2,2
15	14E, 17R, 21P, 27P	diácido C20	2xgGlu	extremo N	597	15510	26,0
16	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	gGlu	extremo N	894	17070	19,1
17	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N	878	10940	12,5
18	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	extremo N	554	5087	9,2
19	14E, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-2xOEG	extremo N	556	20390	36,7
20	14E, 17R, 21P, 27P, 37P	diácido C20	gGlu-2xOEG	extremo N	217	787	3,6
21	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N	585	14240	24,4
22	14E, 17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N	794	9729	12,3
23	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N	871	21810	25,0
24	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-2xOEG	extremo N	1138	102400	90,0
25	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K	768	43390	56,5
26	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu-OEG	1K	532	25265	47,5
27	17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	1K	837	34545	41,3
28	17R, 21P, 27P, 31P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N	610	12522	20,5
29	17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N	577	8006	13,9
30	14H, 17R, 21P, 27P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N	919	21650	23,6

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación	C150 de unión a R-amilina-h (pM)	C150 de unión a CTRh (pM)	Relación de unión de CTh/amilina-h
31	14E, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu	extremo N	204	3259	16,0
32	14E, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	extremo N	100	1088	10,9
33	14E, 17R, 21P, 28P, 35E	diácido C20	gGlu	extremo N	915	3606	3,9
34	17R, 21P, 27P, 35K	diácido C20	gGlu	extremo N	1139	73390	64,4
35	17R, 21P, 27P, 35K	diácido C20	gGlu	1K	970	48750	50,3
36	14E, 17R, 21P, 27P, 34K	diácido C20	gGlu	extremo N	403	6305	15,7
37	14E, 17R, 21P, 27P, 29P	diácido C20	gGlu	extremo N	970	2184	2,3
38	17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	gGlu-OEG	1K	249	21170	84,9
39	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu	extremo N	665	19280	29,0
40	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N	549	17057	31,1
41	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	427	21310	49,9
42	17R, 21P, 27P	diácido C20	none	1K	264	8105	30,7
43	17R, 21P, 27P	diácido C20	OEG	1K	76	2636	34,7
44	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	-1K	275	4872	17,7
45	-1K, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu-OEG	-1K	552	14790	26,8
46	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N	195	9530	48,9
47	-1G, 1R, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	extremo N	344	15460	44,9
48	17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	1K	443	30870	69,7
49	17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	1191	12861	10,8
50	17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	38	1380	36,0
51	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	gGlu	1K	828	31065	37,5
52	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K	697	56874	81,6
53	17R, 21P, 27P, 28P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	52	5383	103,5
54	17R, 21P, 27P, 29P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	30	4382	146,1
55	17R, 21P, 27P, 28P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	42	2175	51,8
56	17R, 21P, 27P, 29P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	49	2088	42,6
57	17R, 21P, 27P, 31P, 35H	diácido C20	gGlu-OEG	1K	115	15300	133,0
58	17R, 21P, 27P, 34P, 35H	diácido C20	gGlu-OEG	1K	88	9626	109,4
59	14D, 17R, 21K, 27P, 35D	diácido C20	2xgGlu	21K	1193	5143	4,3
60	17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	1K	695	31410	45,2
61	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	122	8111	66,7
62	14H, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu	1K	98	6174	63,0
63	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu	1K	825	129600	157,1
64	14R, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	444	55970	126,1
65	14R, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	1K	649	53461	82,4
66	14H, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	1K	396	18020	45,5

ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación	C150 de unión a R-amilina-h (pM)	C150 de unión a CTRh (pM)	Relación de unión de CTh/amilina-h
67	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	1K	90	4633	51,6
68	14H, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	88	5664	64,4
69	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	133	8680	65,3
70	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	1K	169	10280	60,8
71	14G, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	48	1535	32,0
72	14A, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	172	42410	246,6
73	14S, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	104	5377	51,7
74	14K, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	791	79875	101,0
75	14T, 17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	666	60870	91,4
76	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu-OEG	1K	215	17207	80,0
77	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	1K	428	50664	118,4
78	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu-OEG	1K	602	36550	60,7
79	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu	1K	790	36390	46,1
80	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu-OEG	1K	290	19760	68,1
81	14H, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	1K	271	23640	87,2
82	14R, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu-OEG	1K	636	88760	139,6
83	14R, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	1K	939	136700	145,6
84	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu-OEG	1K	743	88860	119,6
85	14H, 17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu	1K	876	80420	91,8
86	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	2xgGlu	1K	833	132723	159,3
87	14E, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	2xgGlu	1K	633	22523	35,6
88	14E, 17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	2xgGlu	1K	750	34870	46,5
89	14E, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K	1160	32510	28,0
90	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	OEG	1K	61	2574	42,2
91	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	OEG	1K	119	12000	100,8
92	14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	2xgGlu	1K	179	25960	145,0
93	14A, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	1K	176	17780	101,0
94	14A, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	1K	148	6857	46,3
95	17R, 21P, 27P, 34R	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K	967	61280	63,4
96	17R, 21P, 27P, 31P	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K	166	13210	79,6
97	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K	568	58920	103,7
98	17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu-2xOEG	1K	91	6739	74,1
99	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P	diácido C20	gGlu	extremo N	348	34950	100,4
100	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N	1015	66275	65,3
101	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34H	diácido C20	gGlu	extremo N	426	29175	68,6
102	-1G, 1R, 14H, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	extremo N	217	7865	36,2
103	-1G, 1R, 14A, 17R, 21P, 27P, 34P	diácido C20	gGlu	extremo N	114	3004	26,5



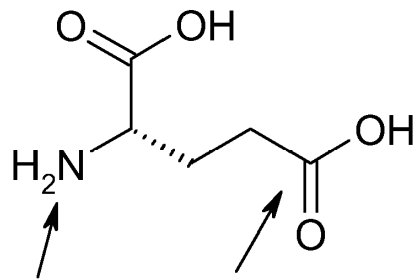
ES 2 640 285 T3

Ejemplo N.º	Modificaciones de secuencia	Resto de unión a albúmina	Conector	Sitios de acilación	CI50 de unión a R-amilina-h (pM)	CI50 de unión a CTRh (pM)	Relación de unión de CTh/amilina-h
104	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K	525	15245	29,1
105	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K	957	14099	14,7
106	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K	121	2135	17,6
107	14E, 17R, 21P, 27P, 34H, 35E	diácido C20	gGlu	1K	387	4283	11,1
108	14E, 17R, 21P, 27P, 34R, 35E	diácido C20	gGlu	1K	232	6623	28,5
109	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	gGlu	1K	140	1861	13,3
110	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K	326	17455	53,6
111	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C16	gGlu	1K	580	10750	18,5
112	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C14	gGlu	1K	1037	24320	23,5
113	17R, 21P, 27P, 34H	diácido C18	gGlu	1K	382	22690	59,4
114	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	diácido C20	gGlu	1K	214	117	0,5
115	14H, 17R, 21P, 27P, 34P, 37P	diácido C20	gGlu	1K	131	157	1,2
116	14H, 17R, 21P, 27P, 31P, 34P	diácido C20	gGlu	1K	82	2036	24,8
117	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	gGlu	1K	163	6298	38,6
118	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	diácido C20	gGlu	1K	179	3801	21,2
119	17R, 21P, 27P, 31P, 34P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K	880	42770	48,6
120	14S, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K	76	3439	45,3
121	14E, 17R, 21P, 31P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K	69	1561	22,6
122	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K	172	8565	49,8
123	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E	diácido C20	gGlu	1K	196	3273	16,7
124	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35H	diácido C20	2xgGlu	1K	377	10314	27,3
125	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 35E, 37P	diácido C20	2xgGlu	1K	533	226	0,4
126	14E, 17R, 23P, 34P, 35E	diácido C20	2xgGlu	1K	1187	9294	7,8
127	14E, 17R, 21P, 27P, 34P, 37F	diácido C20	2xgGlu	1K	152	2733	18,0
128	14E, 17R, 21P, 27P, 35H	diácido C20	gGlu	1K	992	26140	26,4
129	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	gGlu	1K	281	42470	151,1
130	14D, 17R, 21P, 27P, 34P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K	453	126850	280,0
131	14d, 17R, 21P, 27P, 35R	diácido C20	2xgGlu	1K	365	111900	306,6
132	14D, 17R, 21P, 27P, 35R	ninguno	ninguno		266	7504	28,2

**Fig. 2**

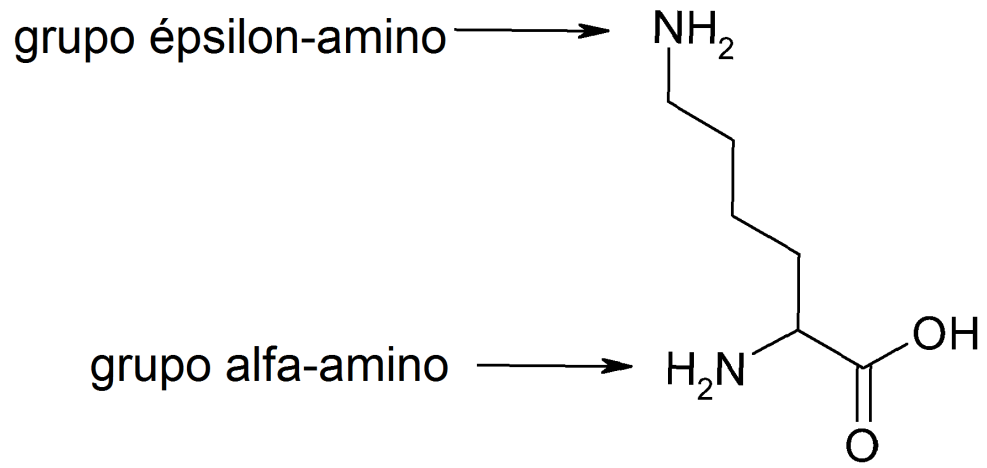


Fig. 3.



el grupo  $\alpha$ -nitrógeno y  $\gamma$ -carboxi forman los enlaces amida con los dos restos vecinos

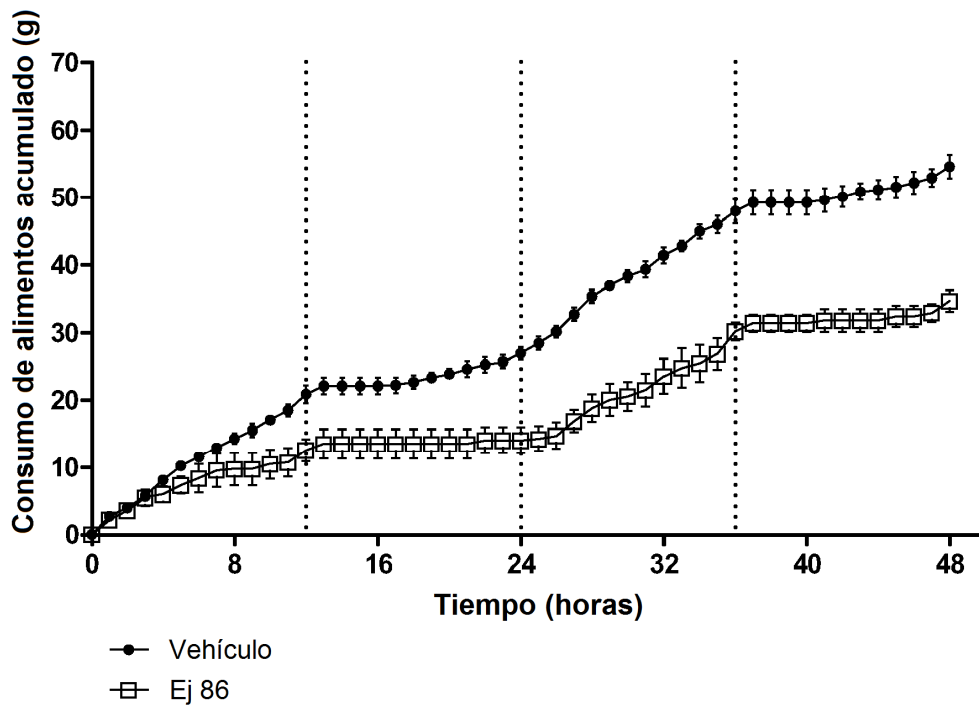
**Fig. 4.**



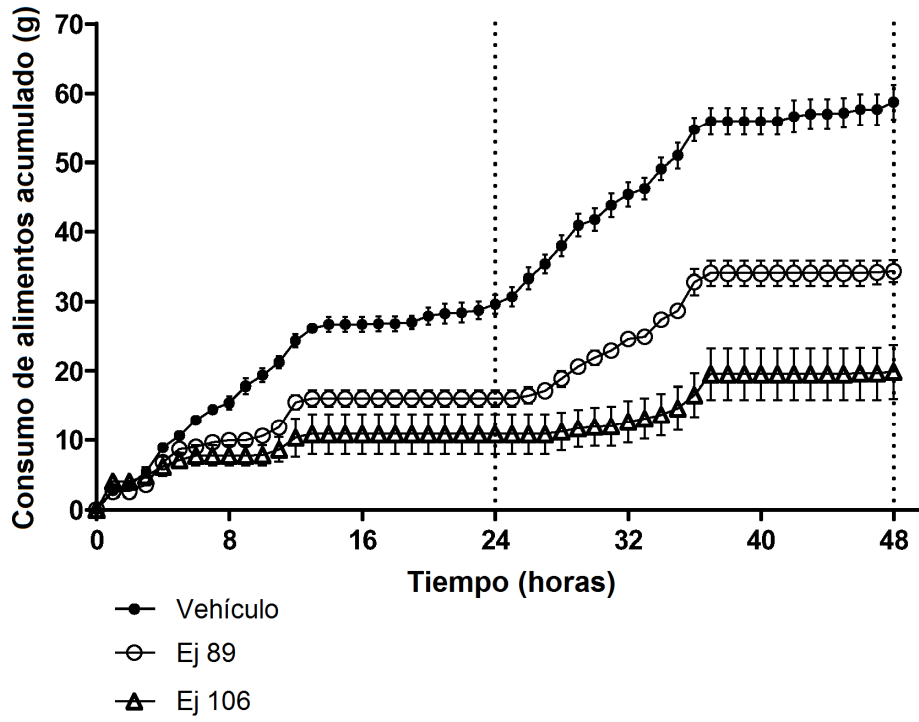
**Fig. 5**



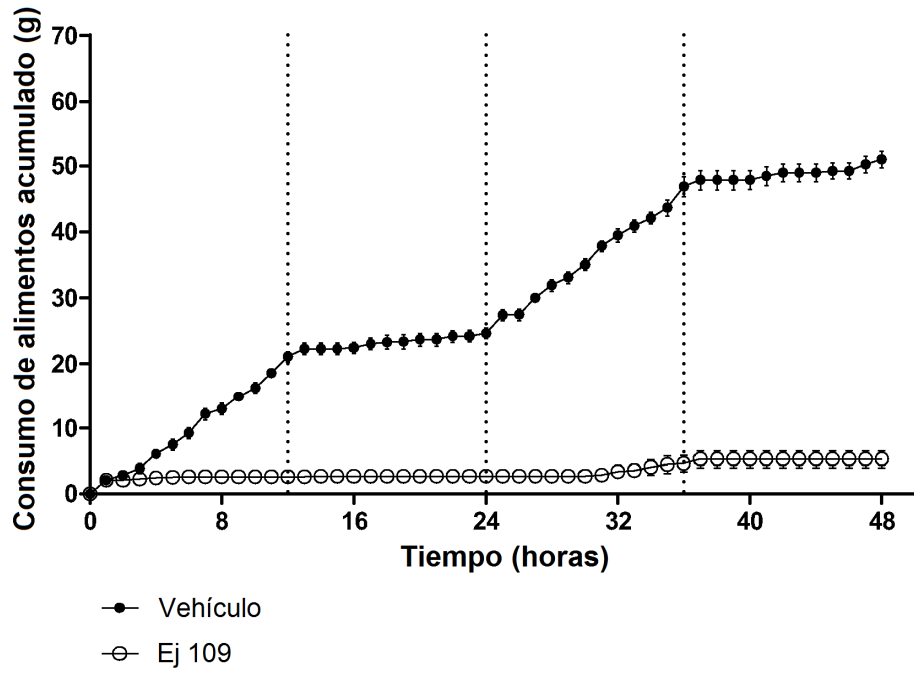
Fig. 6



**Fig.**  
**7**

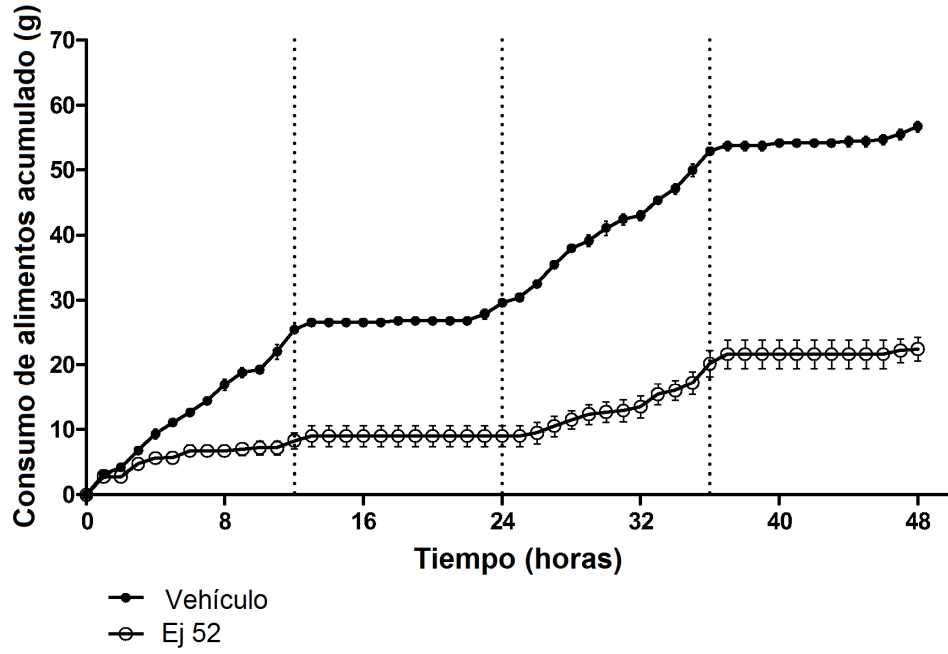


**Fig.**  
**8**

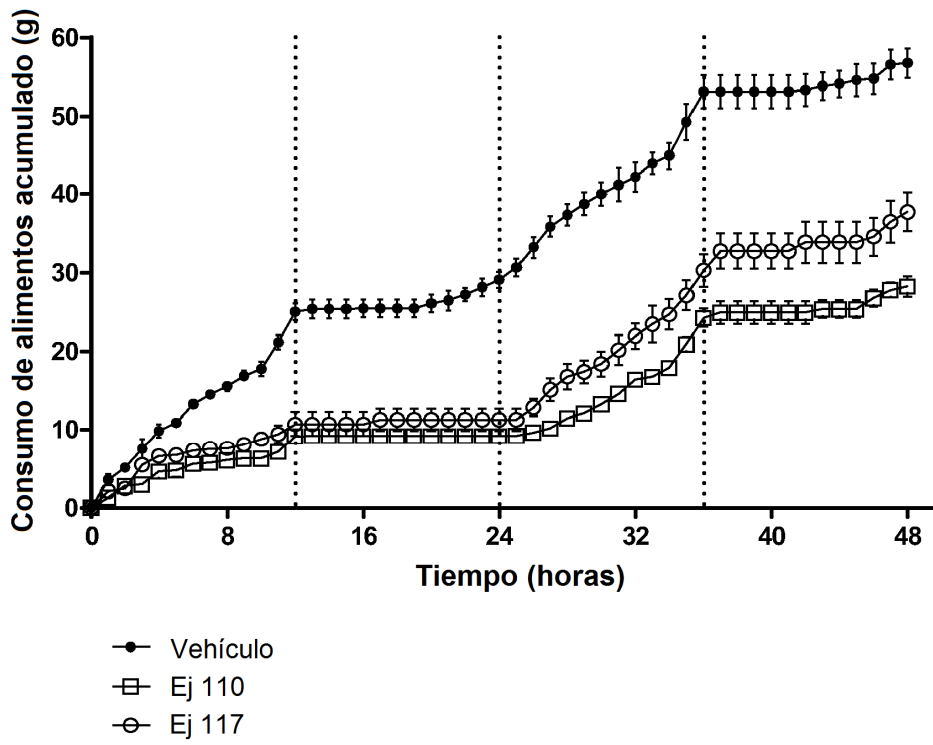




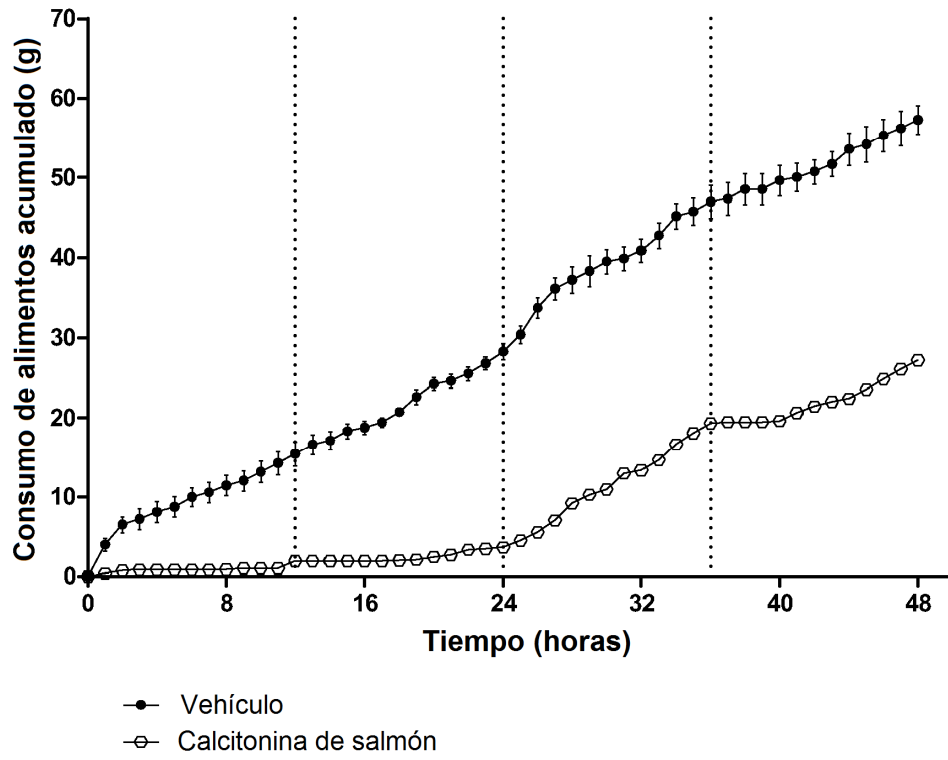
**Fig.**  
**9**



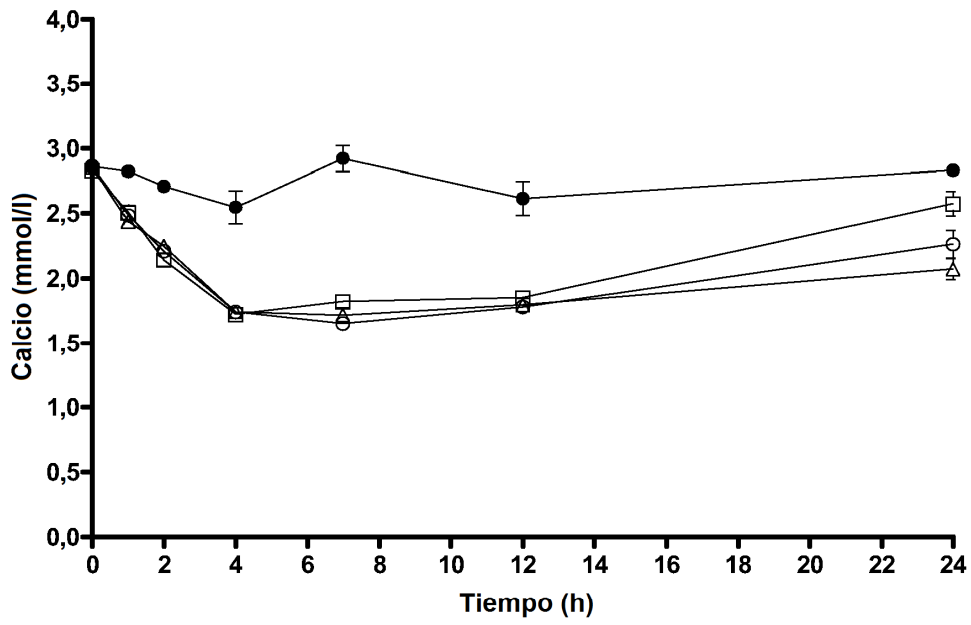
**Fig.**  
**10**



**Fig.  
11**

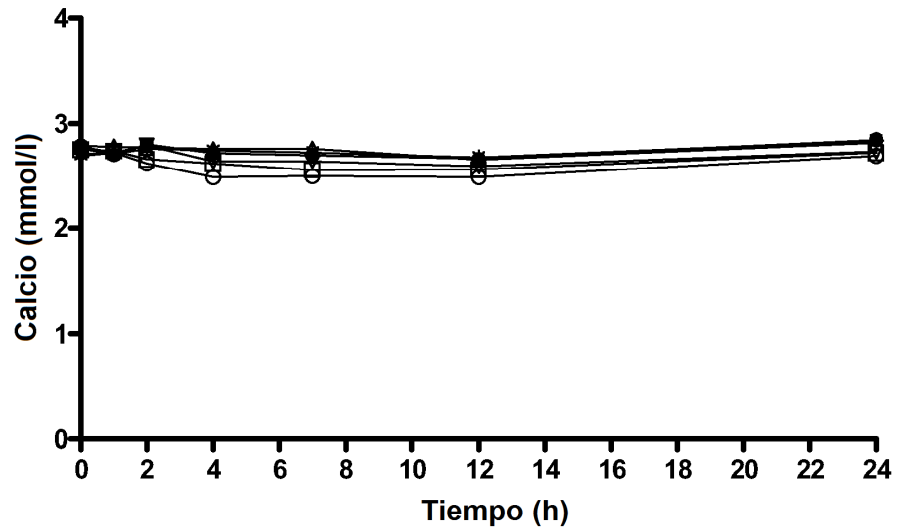


**Fig.  
12**



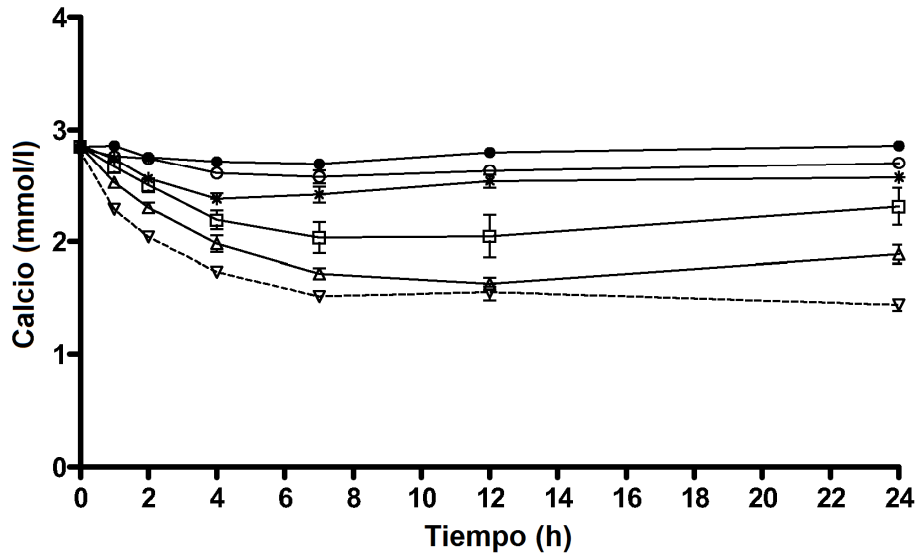
- Vehículo
- Calcitonina de salmón 3 nmol/kg
- Calcitonina de salmón 30 nmol/kg
- △ Calcitonina de salmón 300 nmol/kg

**Fig.**  
**13.**



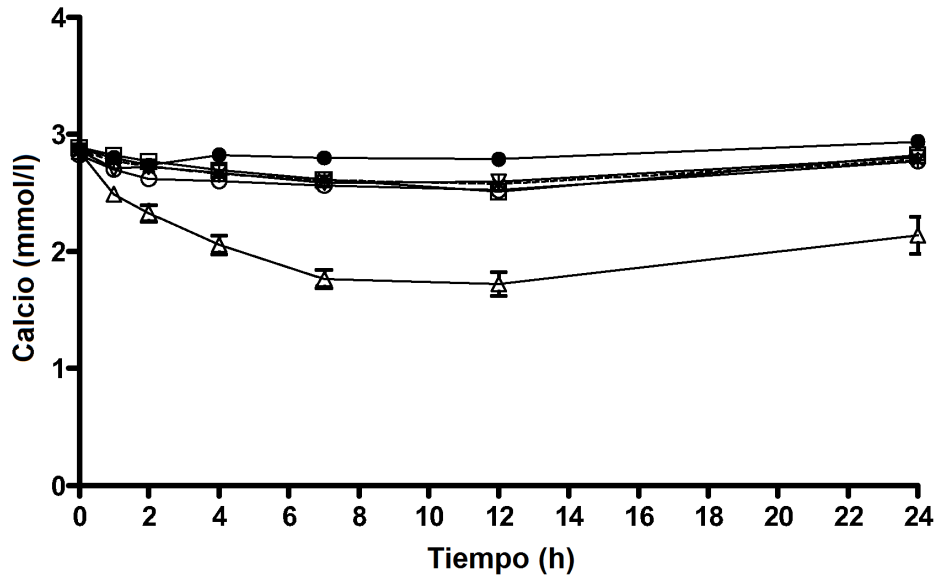
- Vehículo
- \* Ej 86 10 nmol/kg
- △ Ej 86 30 nmol/kg
- ▽ Ej 86 100 nmol/kg
- Ej 86 300 nmol/kg
- Ej 86 1000 nmol/kg

**Fig.  
14**



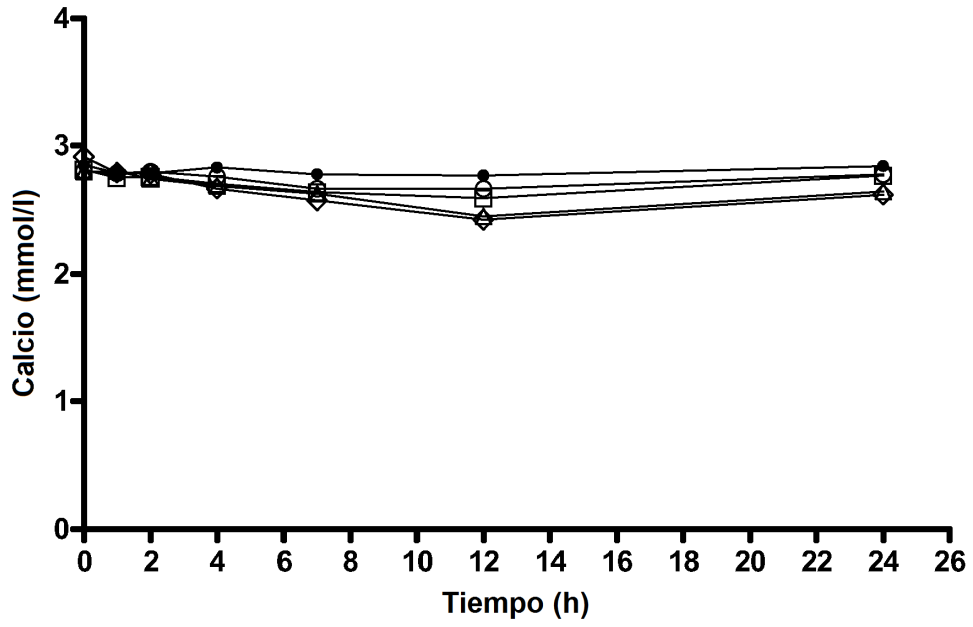
- Vehículo
- Ej 109 3 nmol/kg
- Ej 109 30 nmol/kg
- △ Ej 109 100 nmol/kg
- ▽ Ej 109 300 nmol/kg
- \* Ej 2 100 nmol/kg

**Fig.**  
**15**



- Vehículo
- ▽ Ej 89 30 nmol/kg
- △ Ej 89 1000 nmol/kg
- Ej 51 30 nmol/kg
- ⊙ Ej 117 30 nmol/kg
- \* Ej 110 30 nmol/kg

**Fig.**  
**16**



- Vehículo
- Ej 52 3 nmol/kg
- Ej 52 10 nmol/kg
- △ Ej 52 30 nmol/kg
- ◇ Ej 52 100 nmol/kg