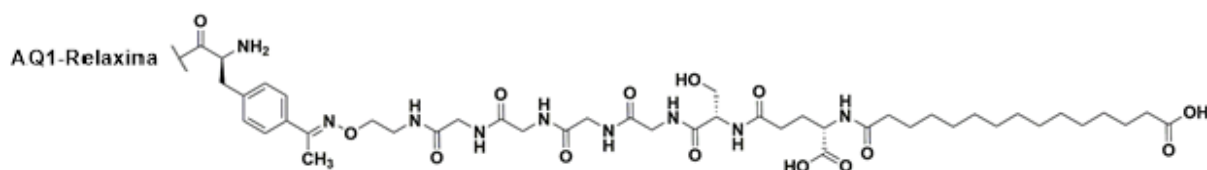


estructura:



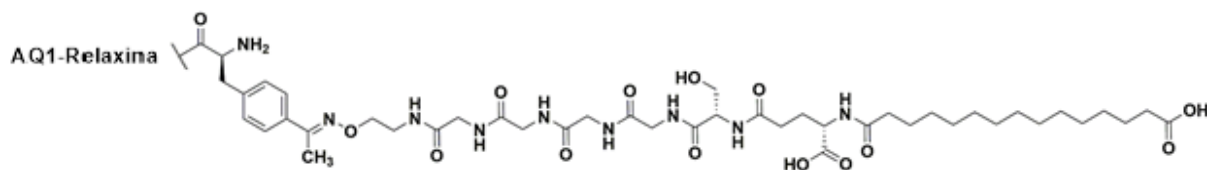
(Fórmula III),

5 En donde AQ1-relaxina comprende un polipéptido de la
cadena A de relaxina que tiene al menos 90 % de identidad de
secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de
cadena B de relaxina que tiene al menos 90 % de identidad de
secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, en
10 donde la para-acetil-fenilalanina modificada que se ilustra en
la Fórmula III está ubicada en el N-terminal del polipéptido de
la cadena A de relaxina.

En la presente también se proporciona un polipéptido
de relaxina modificada que comprende AQ1-relaxina-GGGGS-Glu^v
15 (SEQ ID NO: 139)-C14-COOH, que tiene la estructura de la Fórmula
III descrita en la presente, en donde AQ1-relaxina comprende un
polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 35 y un
polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 6, en donde
la para-acetil-fenilalanina modificada que se ilustra en la
20 Fórmula III está ubicada en el N-terminal del polipéptido de la
cadena A de relaxina.

También se proporciona en la presente un polipéptido
de relaxina modificada que comprende la

En otra modalidad, la descripción proporciona un polipéptido de relaxina modificada que comprende la estructura:

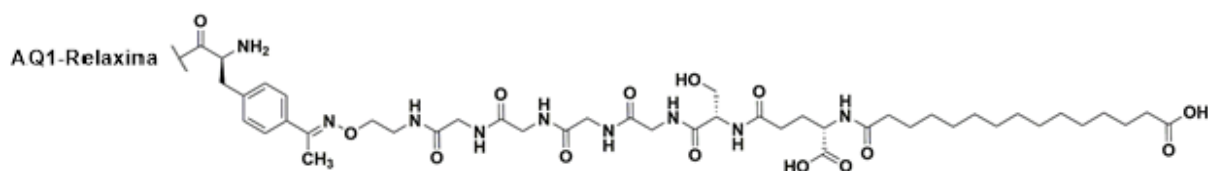


5 (Fórmula III),

en donde AQ1-relaxina comprende un polipéptido de la cadena A de relaxina que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de cadena B de relaxina que tiene al menos 90 % de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6, en donde la para-acetil-L-fenilalanina que se ilustra en la Fórmula III está ubicada en el N-terminal del polipéptido de la cadena A de relaxina. El polipéptido de la cadena A de relaxina puede tener al menos 95 % de identidad de secuencia de aminoácidos con
10 SEQ ID NO: 35. El polipéptido de la cadena B de relaxina puede tener al menos 95 % de identidad de secuencia de aminoácidos con SEQ ID NO: 5 o SEQ ID NO: 6. La AQ1-relaxina puede comprender un polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 5 o SEQ ID
15 NO: 6.
20 NO: 6.

En otra modalidad, la descripción proporciona un polipéptido de relaxina modificada que comprende el conjugado de relaxina "AQ1-GGGGS-Glu"(SEQ ID NO: 139) -C14-COOH" que

comprende un polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 6, en donde la para-acetil-L-fenilalanina ubicada en el N-terminal del polipéptido de la cadena A de relaxina puede estar ligada al mejorador PK GGGGS-Glu^v (SEQ ID NO: 139)-C14-COOH, como se ilustra en la Fórmula III:



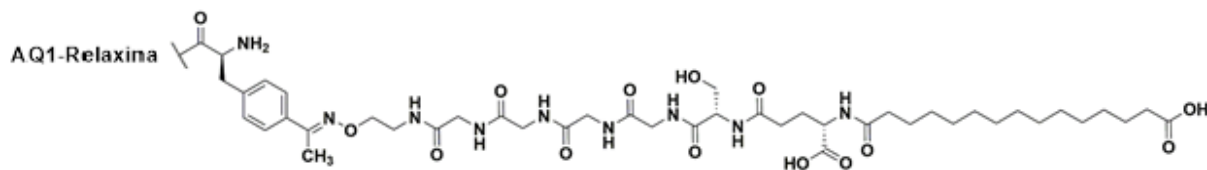
(Fórmula III).

En una modalidad adicional, el polipéptido de relaxina modificada comprende la estructura que se muestra en la Figura 8.

En una modalidad adicional, el polipéptido de relaxina modificada comprende la estructura que se muestra en la Figura 9.

En modalidades ejemplares, el polipéptido de relaxina modificada puede ser biológicamente activo. El polipéptido de relaxina modificada puede ser terapéuticamente efectiva para el tratamiento de una o más enfermedades o afecciones asociadas a la relaxina. El polipéptido de relaxina modificada puede presentar una menor formación de vacuolos renales, en comparación con un compuesto comparador, tal como AQ1-PEG de 20 kDa (relaxina AQ1 conjugada con PEG con un peso molecular promedio de 20 kDa). El polipéptido de

Fórmula III:



(Fórmula III).

5 El conjugado de relaxina purificada-C15 se concentró y luego se diafiltró en un amortiguador de formulación final adecuado. Un ejemplo de composición del conjugado es 8 mg/ml de conjugado de relaxina-C15 en 20 mM de histidina, sacarosa 0.25 M, 0.05 % (p/v) de polisorbato-80. pH 5,5. La composición se
10 almacenó congelada a ≤ -60 °C.

Otros conjugados de relaxina-ácido graso se pueden preparar usando procesos similares.

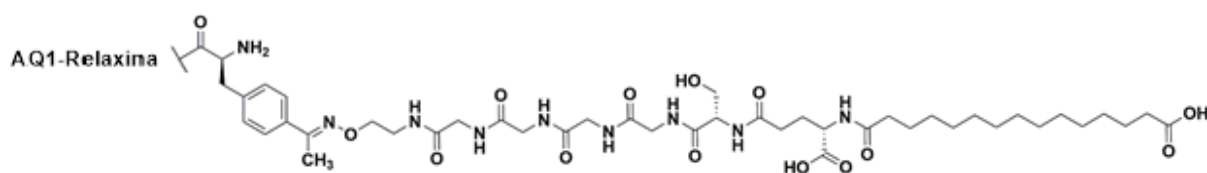
Ejemplo 4: Síntesis de mejoradores PK en fase sólida

Los mejoradores PK descritos en la presente se pueden
15 preparar usando los procedimientos que se ejemplifican más adelante.

Las abreviaturas que se usan en la presente solicitud, que incluyen, en particular, los siguientes esquemas y ejemplos ilustrativos, son conocidas por las personas de experiencia en
20 la técnica. Algunas de las abreviaturas que se usan son las siguientes: min para minutos; h para horas; rt para temperatura ambiente; sat.

AQ1-GSPGSP-Glu ^γ -C14-COOH	0.29	150
AQ1-GGGGP-Glu ^γ -C14-COOH	0.39	151
AQ1-EGGS-Glu ^γ -C14-COOH	0.33	152
AQ1-EGGGP-Glu ^γ -C14-COOH	0.44	153
AQ1-KGPGSE-Glu ^γ -C14-COOH	0.60	154
AQ1-espermina-Glu ^γ -C14-COOH	0.39	
AQ1-KKGGG-Glu ^γ -C15-COOH	1.36	156

^a conjugado de relaxina AQ1-GGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 139) - C14-COOH comprende un polipéptido de la cadena A de relaxina de SEQ ID NO: 35 y un polipéptido de la cadena B de relaxina de SEQ ID NO: 6, en donde la para-acetil-L-fenilalanina modificada ubicada en el N-terminal del polipéptido de la cadena A de relaxina se liga al mejorador PK que comprende GGGGS-Glu^γ (SEQ ID NO: 139)-C14-COOH, como se ilustra en la Fórmula III



(Fórmula III).

Ejemplo 8: Estudios farmacocinéticos (PK) *in vivo*

Las ratas Sprague-Dawley macho (n=3) recibieron una dosis única intravenosa (IV) o subcutánea (SC) (1 mg/kg) de constructos de relaxina (como se describe en el Ejemplo 7 anterior) formulados en un amortiguador adecuado (por