COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES O LA OBESIDAD

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud se presenta junto con un listado de secuencias en formato XML ST.26. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado "30698_WO_SL" creado el 31 de octubre de 2024 y tiene un tamaño de 2,48 megabytes. La información del listado de secuencias en el formato XML ST.26 se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente descripción se relaciona con polipéptidos con actividad en el receptor 2 de la hormona liberadora de corticotropina (CRHR2, por sus siglas en inglés), composiciones farmacéuticas que comprenden los polipéptidos, y métodos de uso de los polipéptidos para tratar trastornos asociados con estos.

ANTECEDENTES

La diabetes, la obesidad y la enfermedad renal crónica (CKD) son enfermedades prevalentes en todo el mundo

con importantes desafíos de salud asociados a estas. Si bien son enfermedades separadas, a menudo ocurren juntas como comorbilidades.

La diabetes es un trastorno metabólico que ocurre ya sea cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el cuerpo necesita más insulina de la que produce, lo que provoca hiperglucemia o niveles altos de glucosa en sangre. En 2021, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de EE. UU. estimaron que entre la población estadounidense, aproximadamente 29,7 millones de personas, que representan 8,9 % de la población estadounidense, habían sido diagnosticadas con diabetes. Aún más alarmante, entre los adultos estadounidenses de 18 años o más, se estima que aproximadamente 38,0 % de la población tiene prediabetes. Uno de los principales factores de riesgo de la diabetes es la obesidad.

La obesidad es un trastorno médico que da como resultado una acumulación excesiva de masa de tejido adiposo. En la actualidad la obesidad es un problema de salud pública mundial que según los CDC afecta al 40 % de la población adulta. Además, la obesidad se asocia con altos costos y graves e indeseados resultados de salud y morbilidades. Algunos pacientes con obesidad pueden caracterizarse por tener un subconjunto de obesidad, *p. ej.*, obesidad sarcopénica, una condición que implica alta

grasa corporal y baja masa muscular. Tanto la obesidad como la obesidad sarcopénica pueden conducir a problemas metabólicos como diabetes mellitus tipo 2 (T2DM, por sus siglas en inglés), presión arterial alta, y enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, para todos los pacientes con obesidad, la calidad de la pérdida de peso es importante, es decir, la pérdida de tejido adiposo sin o con impacto mínimo en el tejido magro.

Además, tanto la diabetes como la obesidad son factores de riesgo para la enfermedad renal crónica (CKD), una condición caracterizada por la pérdida progresiva de la función renal. Con el tiempo, las personas que tienen CKD experimentan un aumento en albuminuria, proteinuria, creatinina sérica y/o lesiones histopatológicas renales. Para muchos pacientes, la CKD eventualmente se convierte en enfermedad renal en etapa terminal (CKD), que requiere diálisis o trasplante de riñón.

Los desafíos asociados con el tratamiento de la diabetes, la obesidad y/o la enfermedad renal crónica incluyen la necesidad de abordar uno o más de los factores subyacentes que contribuyen a la enfermedad particular de cada paciente (*p. ej.,* nivel alto de azúcar en la sangre, exceso de peso, la presencia de exceso de masa grasa en comparación con la masa magra).

En la actualidad, los pacientes con diabetes, obesidad, y/o enfermedad renal crónica tienen una panoplia

de opciones de tratamiento, que incluyen agonistas de incretina (*p. ej.*, liraglutida, tirzepatida, semaglutida), agonistas de amilina (*p. ej.*, pramlintida), inhibidores de DPP-4, metformina, insulina, y muchos otros. Sin embargo, los tratamientos actualmente disponibles pueden presentar una serie de desafíos en algunos pacientes, incluidas vidas medias cortas, que requieren dosificación frecuente, efectos secundarios desagradables, tales como malestar gastrointestinal, vómitos y/o reacciones de hipoglucemia, reacciones de inmunogenicidad y/o la incapacidad de tratar eficazmente uno o más cofactores asociados con el estado de la enfermedad (*p.ej.,* nivel alto de azúcar en la sangre, exceso de peso, la presencia de exceso de masa grasa en comparación con la masa magra).

La urocortina-2 humana (UCN2) es un péptido endógeno de treinta y ocho aminoácidos (sec. con núm. de ident.:53). Es una de las tres urocortinas endógenas conocidas (UCN1 y UCN3 son las otras) que se encuentran en mamíferos y forma parte de la familia de la hormona liberadora de corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés). Los péptidos de urocortina son péptidos de acción corta que actúan a través de los receptores CRH conocidos como CRHR1 y/o CRHR2. Se ha reportado que la UCN2 mejora la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa a través de su acción como ligando para el receptor acoplado a la proteína G receptor de hormona liberadora de

corticotropina 2 (CRHR2) y por lo tanto se han explorado polipéptidos con actividad en el receptor CRHR2 como tratamientos para la diabetes y enfermedades relacionadas. *Chen y et. al* 16580-16585 (2006). Sin embargo, si bien los análogos de urocortina son conocidos en la técnica (*véase, p. ej.,* US 10.894.814 (Alsina-Fernandez, Eli Lilly) WO 2023/285334 (Li, Novo Nordisk), WO 2023/16129 (Janiak, Corteria Pharmaceuticals), hasta la fecha no se han autorizado análogos de urocortina para uso médico.

En vista de lo anterior, existe la necesidad de polipéptidos con actividad en el receptor CRH2. En particular, existe la necesidad de compuestos terapéuticos que puedan tratar la obesidad, diabetes y/o CKD con la preservación de la masa magra. Además, existe la necesidad de compuestos que incluyan una o más de las siguientes propiedades: un perfil de inmunogenicidad in vitro favorable, potencia selectiva para el receptor CHRH2, PK (vida media) mejorada en comparación con urocortina humana endógena, pérdida de peso de calidad en la que se observa una preservación de la masa magra en comparación con la masa grasa, y propiedades de desarrollabilidad adecuadas (*p. ej.,* estado de asociación)

SUMARIO

En la presente descripción se proporcionan polipéptidos que tienen actividad en el receptor CRH2 para el tratamiento de diabetes, obesidad, y/o CKD que también abordan uno o más de los desafíos anteriores. De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, en la presente se proporcionan polipéptidos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de Fórmula I que comprenden:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$IVTSX_{11}DX_{13}P$X_{15}X_{16}X_{17}$L$X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$EQE$X_{26}X_{27}$EK $X_{30}X_{31}$QQAX_{35}E$X_{37}X_{38}$EILAQV (sec. con núm. de ident.:68), en donde

X_1 es Pyr, E, γE, o está ausente,

X_2 es G o está ausente,

X_3 es G, S, o está ausente,

X_4 es S, P, G, o está ausente,

X_5 es S, P, o está ausente,

X_6 es G, S, P, o está ausente,

X_{11} es L o αMeL,

X_{13} es V o D-Val,

X_{15} es T o I,

X_{16} es Aib o G,

X_{17} es L o αMeL,

X_{19} es Q o E,

X_{20} es K o I,

X_{21} es I, K, Aib, o L,

X_{22} es I o L,

X_{26} es R o K,

X_{27} es A o Q,

X_{30} es A o E,

X_{31} es R o K,

X_{35} es K o T,

X_{37} es A o N,

X_{38} es A o T,

en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, N-acetilado o N-metilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En algunas modalidades de la Fórmula I, la V en la posición 44 es el aminoácido C-terminal. El aminoácido C-terminal. puede comprender una amina, ácido carboxílico u otras modificaciones. El aminoácido N-terminal depende de la modalidad pero siempre será el primer aminoácido presente en la secuencia que indica el inicio del polipéptido. Por lo tanto, en las modalidades de la Fórmula I, el aminoácido N-terminal puede estar en la posición X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, o el I en la posición 7. Además, en algunas modalidades de Fórmula I, el N-terminal puede comprender modificaciones (p. Ej., acetilación, Ac; metilación, Me; acilación, u otras modificaciones). Además, si algún aminoácido en las posiciones X_1-X_6 se indica como “ausente”, el siguiente aminoácido disponible se conjugará con el aminoácido previamente disponible. Por lo tanto, diversas modalidades de Fórmula I resultan en polipéptidos

que comprenden longitudes variables, *p. ej.,* 38 a 44 aminoácidos.

Además de las secuencias descritas en la presente, los polipéptidos descritos en la presente pueden incluir una o más sustituciones de aminoácidos conservadoras, siempre que, sin embargo, los polipéptidos sigan siendo capaces de tener actividad en el CRHR2.

En algunas modalidades, el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, comprende además un medio para aumentar la vida media del polipéptido. En algunas modalidades, el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, comprende además un medio para aumentar la vida media de un polipéptido a través de cualquier aminoácido en el polipéptido con un grupo funcional adecuado para la conjugación. En algunas modalidades, el aminoácido con un grupo funcional adecuado para la conjugación es γE, E o K. En algunas modalidades, el grupo funcional disponible para la conjugación se conjuga con un fosfonato, tetrazol, sulfonato, ácido graso bifurcado, péptido, proteína (tal como un VHH, Fc, o anticuerpo monoclonal), o fragmento de proteína (tal como Fab, scFv, Fv, o scFab (Fab monocatenario). En algunas modalidades, el ácido graso, enlazador, proteína o fragmento de proteína puede actuar además como un aglutinante de albúmina y proporcionar un potencial para generar adicionalmente compuestos de acción prolongada.

En algunas modalidades, el medio es un ácido graso.

En algunas modalidades en donde el aminoácido con un grupo funcional para la conjugación es K, la conjugación es a un grupo épsilon-amino de K. En algunas modalidades, el polipéptido comprende además un ácido graso conjugado con K en X_{35}, en donde el ácido graso se conjuga con el grupo épsilon-amino de K a través de un enlace directo o a través de un enlazador entre K y el ácido graso. En algunas modalidades en donde el aminoácido con un grupo funcional disponible para la conjugación es γE en X_1, la conjugación es a través de un enlace amida entre el grupo alfa amino del γE y el grupo carboxílico del ácido graso. En algunas modalidades, el medio para aumentar la vida media del polipéptido es un ácido graso, en donde el ácido graso se conjuga con el polipéptido en un aminoácido con un grupo funcional disponible para la conjugación, a través de un enlace directo o a través de un enlazador entre el aminoácido y el ácido graso.

En algunas modalidades, el aminoácido N-terminal está N-acilado a través de un ácido graso conjugado con el aminoácido N-terminal, a través de un enlace directo o a través de un enlazador entre el aminoácido y el ácido graso. En algunas de estas modalidades, el ácido graso enlazador se conjuga con el péptido después de la síntesis del péptido. En otras de estas modalidades, el ácido graso

enlazador se conjuga con un aminoácido (por ejemplo, en algunas modalidades con una E o γE) antes de la adición de la adición al péptido.

En algunas modalidades, el polipéptido se conjuga con un ácido graso opcionalmente a través de un enlazador entre el aminoácido y el ácido graso. Por lo tanto, en algunas modalidades, el polipéptido se conjuga con un ácido graso a través de un enlace directo entre el aminoácido y el ácido graso. En otras modalidades, el polipéptido se conjuga con un ácido graso a través de un enlazador entre el aminoácido y el ácido graso. En algunas modalidades, el ácido graso es un ácido graso C_{16}-C_{22}. En algunas modalidades, la conjugación de un enlazador a un ácido graso C_{16}-C_{22} se denomina como un ácido graso enlazador.

Los ejemplos de ácidos grasos saturados C_{16}-C_{22} para su uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, ácido palmítico (ácido hexadecenoico) (monoácido C_{16}), ácido hexadecanodioico (diácido C_{16}), ácido margárico (ácido heptadecanoico) (monoácido C_{17}), ácido heptadecanodioico (diácido C_{17}), ácido esteárico (monoácido C_{18}), ácido octadecanodioico (diácido C_{18}), ácido nonadecílico (ácido nonadecanoico) (monoácido C_{19}), ácido nonadecanodioico (diácido C_{19}), ácido araquídico (ácido eicosanoico) (monoácido C_{20}), ácido eicosanodioico (diácido C_{20}), ácido heneicosílico (ácido heneicosanoico) (monoácido C_{21}), ácido henicosanodioico (diácido C_{21}), ácido behénico (ácido

docosanoico) (monoácido C_{22}), ácido docosanodioico (diácido C_{22}), que incluye los derivados ramificados y sustituidos de estos.

En determinados casos, el polipéptido comprende un enlazador. El enlazador puede tener una o más porciones (2-[2-(2 -amino-etoxi)-etoxi]-acetilo o εK, opcionalmente en combinación con uno o más aminoácidos. En los casos en donde el enlazador incluye al menos un aminoácido, el aminoácido puede ser residuos de aminoácidos E o γE. En algunos casos, el enlazador puede incluir uno o dos o tres o cuatro o cinco residuos de aminoácidos E o γE, que incluyen las formas D de estos. Por ejemplo, el enlazador puede incluir uno o dos o tres o cuatro residuos de aminoácidos γE. Alternativamente, el enlazador puede incluir uno a cinco residuos de aminoácidos (*p. ej.*, aminoácidos E o γE) usados en combinación con una a cinco (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetilo) ("AEEA") o una a cinco porciones εK. Específicamente, el enlazador puede ser combinaciones de uno a cinco aminoácidos E o γE y uno a cinco (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetilo) ("AEEA") o una a cinco porciones εK, o uno a cinco aminoácidos E o γE y uno a cinco porciones εK. En algunos casos, el enlazador pueden ser combinaciones de uno o dos o tres aminoácidos γE y una o dos (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetilo) o porciones εK.

En modalidades específicas, el polipéptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, además comprende un ácido graso enlazador, en donde el ácido graso enlazador se selecciona del grupo que consiste en: (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-PKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, Ahx-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, G-$(\beta A)_3$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, G-$(\beta A)_4$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-KEKEKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, βA-S-βA-S-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PKE-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PKE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PPP-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PPPPPP-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PEPEPE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-$(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_2$-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-$CO_2H$, γE-εK-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-$CO_2H$, γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H, 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-K-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Dap-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, $(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-$CO_2H$, γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, $γE_2$-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2, 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, εK-

γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, εK-γE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, K(GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE_2-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE- (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$γE-C20-OH, y γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H.

En algunas modalidades, el aminoácido N-terminal está N-acetilado. En algunas modalidades, el aminoácido N-terminal está N-metilado. En algunas modalidades, el aminoácido C-terminal está amidado.

En una modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 es G, X_4 es S, X_5 es P, X_6 es S, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es I o L, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es A, y X_{38} es A. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 42 aminoácidos.

Por lo tanto, en algunas modalidades se proporciona en la presente descripción un polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de Fórmula Ia que comprende:

GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKX_{21}LEQERAEKARQQAKEAAEILAQV

(sec. con núm. de ident.: 69), en donde

X_{21} es I o L [en donde cuando X_1 y X_2 están ausentes, X_{21} está en la posición 19 del polipéptido],

en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En algunas modalidades de Fórmula Ia, X_{21} es I. En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 20. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:20. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 20. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 20.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:1. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:1. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 a

97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 1. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 1.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es L y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:2. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.: 2. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 2. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 2.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-

acetil)-PKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:3. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:3. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 to 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 3. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 3.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es Ahx-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:4. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:4. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 4. Alternativamente, el

polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 4.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:5. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:5. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 5. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 5.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el

polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:6. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:6. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 6. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 6.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es G-$(\beta A)_3$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:7. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:7. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 7. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 7.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es G-(βA)$_4$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:8. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.: 8. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 8. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 8.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-KEKEKE-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:9. En

otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:9. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 9. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 9.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es βA-S-βA-S-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:10. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:10. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 10. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 10.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además

un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PKE-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:11. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:11. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 11. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 11.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es L y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:12. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:12. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia

con la sec. con núm. de ident.: 12. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 12.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PKE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 13. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 13.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PPP-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra

modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:14. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:14. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 14. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 14.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PPPPPP-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 15. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:15. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 15. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 15.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PEPEPE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:16. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:16. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:17. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:17. Alternativamente, el polipéptido puede tener al

menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 17. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 17.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-εK-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 18. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 18.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido,

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:19. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:19. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 19. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 19.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 21. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:21. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 21. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %,

94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 21.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 es Pyr, X_2 es G, X_3 es S, X_4 es P, X_5 es S, X_6 es G, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es I, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es A, y X_{38} es A. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 44 aminoácidos.

Por lo tanto, en algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la fórmula Ib, que comprende:

Pyr GSPSGIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAKEAAEILAQV (sec. con núm. de ident.:70),

en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:23. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:23. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 23. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 23.

En una modalidad específica de la Fórmula Ib que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ib que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:22. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:22. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 22. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 22.

En una modalidad específica de la Fórmula Ib que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ib que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el

polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:24. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.: 24. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 24. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 24.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 es γE, E, o está ausente, X_2 está ausente, X_3 es G, X_4 es S, X_5 es P, X_6 es S, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q o E, X_{20} es K, X_{21} es I, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es T, X_{37} es A, y X_{38} es A.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 es G, X_4 es S, X_5 es P, X_6 es S, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es I, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es T, X_{37} es A, y X_{38} es A. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 42 aminoácidos.

En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:27. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:27. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 27. Alternativamente, el

polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 27.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 es γE o E, X_2 está ausente, X_3 es G, X_4 es S, X_5 es P, X_6 es S, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q o E, X_{20} es K, X_{21} es I, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es T, X_{37} es A, y X_{38} es A. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 43 aminoácidos.

Por lo tanto, en algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de fórmula Ic, que comprende:

X_1GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeLLX_{19}KILEQERAEKARQQATEAAEILAQV (sec. con núm. de ident.: 71), en donde

X_1 es γE o E,

X_{19} es Q o E, [en donde cuando X_2 está ausente, X_{19} está en la posición 18 del polipéptido]

en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En una modalidad específica de la Fórmula Ic que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_1 es γE, X_{19} es Q, y el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En otra modalidad, el polipéptido comprende la

sec. con núm. de ident.:25. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:25. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 25. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 25.

En una modalidad específica de la Fórmula Ic que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_1 es γE, X_{19} es Q, y el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-K-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:26. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:26. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 26. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 26.

En una modalidad específica de la Fórmula Ic que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_1 es γE, X_{19} es Q, y el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H. En otra modalidad, el polipéptido comprende la

sec. con núm. de ident.:28. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:28. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 28. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 28.

En una modalidad específica de la Fórmula Ic que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_1 es γE, X_{19} es E, y el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Dap-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:52. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:52. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 está ausente, X_4 está ausente, X_5 está ausente, X_6 está ausente, X_{11} es αMeL, X_{13} es D-Val, X_{15} es T o I, X_{16} es Aib o G, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es I, X_{21} es K, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35}

es K, X_{37} es N, y X_{38} es T. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 38 aminoácidos.

Por lo tanto, en algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la fórmula Id, que comprende

IVTS αMeL D D-Val $PX_{15}X_{16}$ αMeL LQIKLEQERAEKARQQAKENTEILAQV (sec. con núm. de ident.: 72), en donde

X_{15} es T o I [en donde cuando X_1-X_6 están ausentes, X_{15} está en la posición 9 del polipéptido],

X_{16} es G o Aib [en donde cuando X_1-X_6 están ausentes, X_{16} está en la posición 10 del polipéptido],

en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, N-acetilado o N-metilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:29.

Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 29. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 29.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:30. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.: 30. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 30. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 30.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido

comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE_2-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:31. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:31. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 99 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 31. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 31.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:32. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:32. Alternativamente, el polipéptido puede tener al

menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 32. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 32.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:33. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:33. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 33. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 33.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad

particular, el ácido graso enlazador es εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica del polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:34. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:34. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 34. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 34.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es εK-γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:35. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:35. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de

secuencia con la sec. con núm. de ident.: 35. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 35.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:36. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:36. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 36. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 36.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-εK-(2-[2-(2-

amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:37. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:37. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 37. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 37.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:38. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:38. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 38. Alternativamente, el

polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 38.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:39. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:39. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 39. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 39.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es εK-γE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que

comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:40. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:40. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 40. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 40.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es Aib, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:41. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:41. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 41. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %,

94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 41.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es I, X_{16} es Aib, y el polipéptido comprende además una porción de ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:42. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:42. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 42. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 42.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que

comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:43. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:43. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 43. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 43.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE_2-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:44. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:44. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 44. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %,

94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 44.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es I, X_{16} es Aib, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE_2-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:51. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:51. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 51. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 51.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 está ausente, X_4 es P, X_5 es P, X_6 es P, X_{11} es αMeL, X_{13} es V o D-Val, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es L o Aib, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es A o N, X_{38} es A o T. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 41 aminoácidos.

Por lo tanto, en algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de fórmula Ie, que comprende

PPPIVTS αMeL DX_{13}PTAib αMeL LQKX_{21}LEQERAEKARQQAKE$X_{37}X_{38}$EILAQV (sec. con núm. de ident.:73), en donde,

X_{13} es V o D-Val [en donde cuando X_1-X_3 están ausentes, X_{13} está en la posición 10 del polipéptido],

X_{21} es L o Aib [en donde cuando X_1-X_3 están ausentes, X_{21} está en la posición 18 del polipéptido],

X_{37} es A o N [en donde cuando X_1-X_3 están ausentes, X_{37} está en la posición 34 del polipéptido],

X_{38} es A o T [en donde cuando X_1-X_3 están ausentes, X_{38} está en la posición 35 del polipéptido],

en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En una modalidad específica de la Fórmula Ie que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{13} es D-Val, X_{21} es Aib, X_{37} es N, X_{38} es T, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En algunas

modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:46. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:46. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 46. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 46.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{13} es D-Val, X_{21} es L, X_{37} es A, X_{38} es A, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:47. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:47. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{13} es V, X_{21} es L, X_{37} es A, X_{38} es A, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es (γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:48. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:48. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 es γE, X_2 está ausente, X_3 está ausente, X_4 es G, X_5 es P, X_6 es S, X_{11} es αMeL, X_{13} es D-Val, X_{15} es I, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es I, X_{21} es K, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es N, X_{38} es T. En una modalidad específica, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-

$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador.

En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:45. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:45. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 45. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 45.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 está ausente, X_4 está ausente, X_5 está ausente, X_6 está ausente, X_{11} es L, X_{13} es V, X_{15} es I, X_{16} es G, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, K_{21} es L, X_{22} es I, X_{26} es K, X_{27} es Q, X_{30} es E, X_{31} es K, X_{35} es K, X_{37} es N, X_{38} es T.

En una modalidad específica del polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$γE-C20-OH)). En una modalidad específica que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador.

En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 49. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:49. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 49. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 49.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 está ausente, X_4 está ausente, X_5 está ausente, X_6 está ausente, X_{11} es L, X_{13} es V, X_{15} es I, X_{16} es G, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, K_{21} es L, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es A, X_{38} es A.

En una modalidad específica del polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-(CH2)$_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador.

En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:50. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:50.

Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 50. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 50.

En un aspecto, se proporcionan en la presente polipéptidos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que comprenden secuencias con al menos ocho modificaciones de aminoácidos de urocortina-2 humana (sec. con núm. de ident.: 53). En algunas modalidades, los polipéptidos proporcionados en la presente descripción comprenden secuencias que contienen al menos una modificación de aminoácido en la posición: 3, 19, 22, 23, 26, 30, 33, o 37 de urocortina-2 humana (sec. con núm. de ident.: 53). En algunas modalidades, los polipéptidos proporcionados en la presente comprenden secuencias que contienen al menos una de las siguientes modificaciones de aminoácidos de urocortina-2 humana (sec. con núm. de ident.: 53): L3T, A19E, R22E, A23K, E26Q, T30E, R33E, R37Q, o cualquier combinación de los mismos.

En otra modalidad, la presente descripción proporciona un polipéptido que comprende una cualquiera de la sec. con núms. de ident.:1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 99 %

de similitud de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.:1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de similitud de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.:1-52

En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 22, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 29, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 45, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la

sec. con núm. de ident.: 46, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 50, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad específica, el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, la sec. con núm. de ident.: 2, la sec. con núm. de ident.: 22, la sec. con núm. de ident.: 25, la sec. con núm. de ident.: 29, la sec. con núm. de ident.: 41, la sec. con núm. de ident.: 42, la sec. con núm. de ident.: 45, la sec. con núm. de ident.: 46, la sec. con núm. de ident.: 48, la sec. con núm. de ident.: 49, y la sec. con núm. de ident.: 50.

En otras modalidades, se proporciona en la presente descripción una composición farmacéutica que comprende un polipéptido descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y con al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD, por sus siglas en inglés), osteoartritis (OA, por sus siglas en inglés), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA, por sus siglas en inglés), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS, por sus siglas en inglés), que comprende el método una etapa de: administrar a un individuo que lo necesita una cantidad efectiva de un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para uso en terapia.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD, por sus siglas en inglés), esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés), dislipidemia, síndrome metabólico,

enfermedad renal crónica (CKD por sus siglas en inglés), osteoartritis (OA por sus siglas en inglés), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO por sus siglas en inglés) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS por sus siglas en inglés).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD), osteoartritis (OA), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO), y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

Un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD por sus siglas en inglés), esteatohepatitis no alcohólica (NASH por sus siglas en inglés), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD por sus siglas en inglés), osteoartritis (OA por sus siglas en inglés), apnea del sueño relacionada

con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO por sus siglas en inglés), y síndrome de ovario poliquístico (PCOS por sus siglas en inglés), el método que comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad efectiva de un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad efectiva de un agente terapéutico adicional.

En una modalidad, se proporciona en el presente descripción un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que puede usarse en combinaciones simultáneas, separadas o secuenciales con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En una modalidad, el agente terapéutico adicional es un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1. En una modalidad específica, el agonista dual de los receptores GIP y GLP-1 es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:55. En una modalidad, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor GLP-1. En una modalidad, el agonista del receptor GLP- 1 es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:79, la sec. con núm. de ident.:80, o la sec. con núm. de ident.: 81.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los aminoácidos comprenden un grupo amino y un grupo ácido carboxílico. En α-aminoácidos, un grupo que comprende los 20 aminoácidos canónicos, el grupo amino y el grupo ácido carboxílico están unidos covalentemente al mismo carbono, definido como el carbono α. El carbono α también puede ser sustituido con grupos funcionales adicionales, y estos grupos funcionales pueden tener estereoquímica definida. Los 20 aminoácidos canónicos se encuentran con mayor frecuencia como el estereoisómero L, por lo que se supone que a menos que se especifique lo contrario, las referencias a aminoácidos son específicamente al estereoisómero L.

Los polipéptidos son polímeros de aminoácidos unidos covalentemente a través de enlaces amida entre un grupo ácido carboxílico en un monómero y un grupo amino en el siguiente monómero. Más comúnmente, estos son el grupo ácido α-carboxílico y el grupo α-amino, respectivamente, y por lo tanto, a menos que se especifique lo contrario, se supone que los polipéptidos escritos usando códigos estándar de aminoácidos de una letra o tres letras son polímeros de α-aminoácidos.

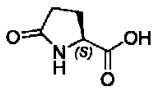
Típicamente, los aminoácidos se dibujan con el grupo amino a la izquierda y el grupo ácido carboxílico a la derecha, y las secuencias polipeptídicas se escriben de

manera que cuando son cadenas alfa-aminoácidos lineales no modificadas, se supone que el primer aminoácido tiene un grupo amino libre a la izquierda de la cadena (H_2N-polipéptido, también escrito como H-polipéptido o polipéptido), y se supone que el aminoácido final tiene un grupo ácido carboxílico libre en el extremo derecho de la cadena (polipéptido-COOH, típicamente escrito como polipéptido o polipéptido-OH). Así, el extremo izquierdo de un polipéptido también se conoce como N-terminal (debido al nitrógeno en el grupo amina), y el extremo derecho de un polipéptido también se conoce como C-terminal (debido al grupo ácido carboxílico). En ausencia de descripción adicional, si un polipéptido se escribe únicamente como códigos estándar de aminoácidos de una letra o tres letras, se supone que el polipéptido comienza con un grupo amino libre en N-terminal y termina con un ácido carboxílico libre en C-terminal.

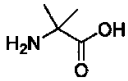
Los polipéptidos pueden comprender además modificaciones N-terminales (p. ej., acetilación, Ac; metilación, Me; acilación, u otras modificaciones). Los polipéptidos también pueden tener modificaciones del extremo C-terminal; más comúnmente, el grupo C-terminal es una amida ($-CONH_2$, usualmente escrita como polipéptido-NH_2) en lugar de un ácido carboxílico, aunque en la técnica se conocen otras modificaciones C-terminales.

Las secuencias de aminoácidos de los polipéptidos descritos en la presente incorporan aminoácidos que se producen naturalmente, típicamente representados en la presente descripción usando códigos estándar de una letra (*p. ej.,* L = leucina), así como residuos sustituidos con α-metilo de aminoácidos naturales (*p. ej.,* α-metil leucina), y algunos otros aminoácidos no naturales, tales como el ácido alfa amino-iso butírico (Aib). A continuación se describen las estructuras de estos aminoácidos y otros monómeros y modificaciones:

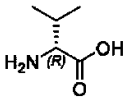
N-acetilo
(Ac)



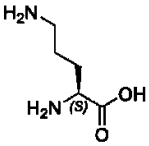
Ácido L-piroglutámico
(Pir)



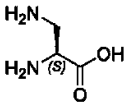
Ácido 2-aminoisobutírico
(Aib)



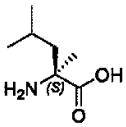
D-valina
(D-Val)



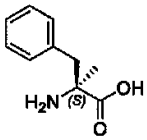
L-ornitina
(Orn)



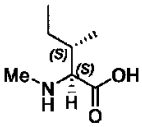
Ácido L-2,3-diaminopropiónico
(Dap)



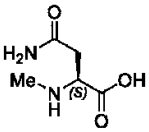
Alfa-metil-L-leucina
(αMcL)



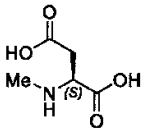
Alfa-metil-L-fenilalanina
(αMcF)



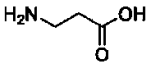
N-metil-L-isoleucina
(*N*MeI)



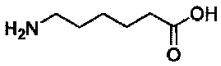
N-metil-L-asparagina
(*N*MeN)



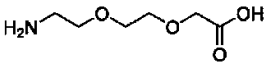
Ácido *N*-metil-L-aspártico
(*N*MeD)



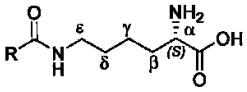
beta-alanina
(βA)



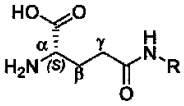
Ácido 6-aminohexanoico
(Ahx)



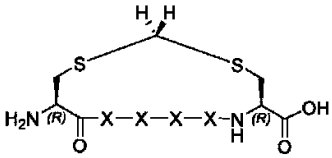
Ácido 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acético
(AEEA)



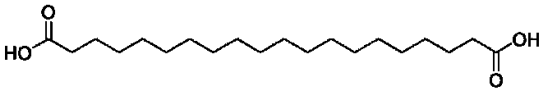
épsilon-L-lisina
(&K)
donde el enlace amida con el monómero en el lado N-terminal se muestra como RCO



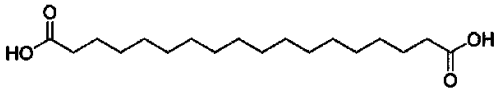
ácido gamma-L-glutámico
(γE)
donde el enlace amida con el monómero en el lado C-terminal se muestra como HNR



enlace tioacetal de metileno entre las cadenas laterales de dos residuos de Cys
([CXXXXC] *)



ácido eicosanodioico
($HO_2C(CH_2)_{18}CO_2H$)



Ácido octadecanodioico
($HO_2C(CH_2)_{16}CO_2H$)

Como se usa en la presente descripción, “Ac” significa N-acetil. Como se usa en la presente, “Pyr” significa ácido L-piroglutámico. Como se usa en la presente descripción, “Aib” significa ácido 2-aminoisobutírico. Como se usa en la presente descripción, “D-Val” significa D-

valina. Como se usa en la presente descripción, “Orn” significa L-ornitina. Como se usa en la presente descripción, “Dap” significa ácido L-2,3-diaminopropiónico. Como se usa en la presente, “αMeL” significa alfa-metil-L-leucina. Como se usa en la presente descripción, “αMeF” significa alfa-metil-L-fenilalanina. Como se usa en la presente descripción, “NMeL” significa N-metil-L-isoleucina. Como se usa en la presente descripción, “NMeN” significa N-metil-L-asparagina. Como se usa en la presente descripción, “NMeD” significa ácido N-metil-L-aspártico. Como se usa en la presente descripción, “βA” significa beta-alanina. Como se usa en la presente descripción, “Ahx” significa ácido 6-aminohexanoico. Como se usa en la presente, “AEEA” significa ácido 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acético. Como se usa en la presente descripción, “εK” significa Epsilon-L-lisina. Como se usa en la presente descripción, “γE” significa ácido gamma L-glutámico.

“N-term” puede referirse a N-terminal o N-terminal (si se usa como modificador); “C-term” puede referirse a C-terminal o C-terminal (si se usa como modificador).

Cabe señalar que la combinación de características beneficiosas de los análogos ilustrativos descritos en la presente no es el resultado de una única modificación aislada, sino que se consigue mediante las

novedosas combinaciones de las características estructurales descritas en la presente.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la Fórmula I que comprende:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$IVTSX_{11}DX_{13}P$X_{15}X_{16}X_{17}$L$X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$EQE$X_{26}X_{27}$EK $X_{30}X_{31}$QQAX_{35}E$X_{37}X_{38}$EILAQV (sec. con núm. de ident.:68), en donde

X_1 es Pyr, E, γE, o está ausente,

X_2 es G o está ausente,

X_3 es G, S, o está ausente,

X_4 es S, P, G, o está ausente,

X_5 es S, P, o está ausente,

X_6 es G, S, P, o está ausente,

X_{11} es L o αMeL,

X_{13} es V o D-Val,

X_{15} es T o I,

X_{16} es Aib o G,

X_{17} es L o αMeL,

X_{19} es Q o E,

X_{20} es K o I,

X_{21} es I, K, Aib, o L,

X_{22} es I o L,

X_{26} es R o K,

X_{27} es A o Q,

X_{30} es A o E,

X_{31} es R o K,

X_{35} es K o T,

X_{37} es A o N,

X_{38} es A o T,

en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, N-acetilado o N-metilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En algunas modalidades de la Fórmula I, la V en la posición 44 es el aminoácido C-terminal. El aminoácido C-terminal. puede comprender una amina, ácido carboxílico u otras modificaciones. El aminoácido N-terminal depende de la modalidad pero siempre será el primer aminoácido presente en la secuencia que indica el inicio del polipéptido. Por lo tanto, en las modalidades de Fórmula I, el aminoácido N-terminal puede estar en la posición X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, o el I en la posición 7. Además, en algunas modalidades de Fórmula I, el N-terminal puede comprender modificaciones adicionales (*p. ej., acetilación,* Ac; metilación, Me; acilación, u otras modificaciones). Además, si algún aminoácido en las posiciones X_1-X_6 se indica como “ausente”, el siguiente aminoácido disponible se conjugará con el aminoácido previamente disponible. Por lo tanto, diversas modalidades de Fórmula I resultan en polipéptidos que comprenden longitudes variables, *p. ej.,* 38 a 44 aminoácidos.

Además de las secuencias descritas en la presente, los polipéptidos descritos en la presente pueden incluir una o más sustituciones de aminoácidos conservadoras, siempre que, sin embargo, los polipéptidos sigan siendo capaces de tener actividad en el CRHR2.

En algunas modalidades, el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, comprende además un medio para aumentar la vida media del polipéptido. En algunas modalidades, el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, comprende además un medio para aumentar la vida media de un polipéptido a través de cualquier aminoácido en el polipéptido con un grupo funcional adecuado para la conjugación. En algunas modalidades, el aminoácido con un grupo funcional adecuado para la conjugación es γE, E o K.

En algunas modalidades, el grupo funcional disponible para la conjugación se conjuga con un fosfonato, tetrazol, sulfonato, ácido graso bifurcado, péptido, proteína (tal como un VHH, Fc, o anticuerpo monoclonal), o fragmento de proteína (tal como, Fab, scFv, Fv, o scFab (Fab de cadena sencilla). En algunas modalidades, el ácido graso, enlazador, proteína o fragmento de proteína puede actuar además como un aglutinante de albúmina y proporcionar un potencial para generar adicionalmente compuestos de acción prolongada.

En algunas modalidades, el medio es un ácido graso.

En algunas modalidades en donde el aminoácido con un grupo funcional para la conjugación es K, la conjugación es con un grupo épsilon-amino de la K. En algunas modalidades, el polipéptido comprende además un ácido graso conjugado con K en X_{35}, en donde el ácido graso se conjuga con el grupo épsilon-amino de K a través de un enlace directo o a través de un enlazador entre K y el ácido graso. En algunas modalidades en donde el aminoácido con un grupo funcional para la conjugación es γE en X_1, la conjugación es a través de un enlace amida entre el grupo alfa amino del γE y el grupo carboxílico del ácido graso. En algunas modalidades, el medio para aumentar la vida media del polipéptido es un ácido graso, en donde el ácido graso se conjuga con el polipéptido en un aminoácido con un grupo funcional disponible para la conjugación, a través de un enlace directo o a través de un enlazador entre el aminoácido y el ácido graso.

En algunas modalidades, el aminoácido N-terminal está N-acilado a través de un ácido graso, a través de un ácido graso conjugado con el aminoácido N-terminal, a través de un enlace directo o a través de un enlazador entre el aminoácido y el ácido graso. En algunas de estas modalidades, el ácido graso enlazador se conjuga con el péptido después de la síntesis del péptido. En otras

modalidades, el ácido graso enlazador se conjuga con un aminoácido (por ejemplo, en algunas modalidades a una E o γE) antes de la adición al péptido.

En algunas modalidades, el polipéptido se conjuga con un ácido graso opcionalmente a través de un enlazador entre el aminoácido y el ácido graso. Por lo tanto, en algunas modalidades, el polipéptido se conjuga con un ácido graso a través de un enlace directo entre el aminoácido y el ácido graso. En otras modalidades, el polipéptido se conjuga con un ácido graso a través de un enlazador entre el aminoácido y el ácido graso. En algunas modalidades, el ácido graso es un ácido graso C_{16}-C_{22}. En algunas modalidades, la conjugación de un enlazador a un ácido graso C_{16}-C_{22} se denomina como un ácido graso enlazador.

Los ejemplos de ácidos grasos saturados C_{16}-C_{22} para su uso en la presente incluyen, pero no se limitan a, ácido palmítico (ácido hexadecenoico) (monoácido C_{16}), ácido hexadecanodioico (diácido C_{16}), ácido margárico (ácido heptadecanoico) (monoácido C_{17}), ácido heptadecanodioico (diácido C_{17}), ácido esteárico (monoácido C_{18}), ácido octadecanodioico (diácido C_{18}), ácido nonadecílico (ácido nonadecanoico) (monoácido C_{19}), ácido nonadecanodioico (diácido C_{19}), ácido araquídico (ácido eicosanoico) (monoácido C_{20}), ácido eicosanodioico (diácido C_{20}), ácido heneicosílico (ácido heneicosanoico) (monoácido C_{21}), ácido henicosanodioico (diácido C_{21}), ácido behénico (ácido

docosanoico) (monoácido C_{22}), ácido docosanodioico (diácido C_{22}), que incluye los derivados ramificados y sustituidos de estos.

En ciertos casos, el enlazador puede tener una o más porciones (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetilo o εK, opcionalmente en combinación con uno o más aminoácidos.

En los casos en donde el enlazador incluye al menos un aminoácido, el aminoácido puede ser de uno a cuatro residuos de aminoácidos E o γE. En algunos casos, el enlazador puede incluir uno o dos o tres o cuatro o cinco residuos de aminoácidos E o γE, que incluyen las formas D de estos. Por ejemplo, el enlazador puede incluir uno o dos o tres o cuatro residuos de aminoácidos γE. Alternativamente, el enlazador puede incluir uno a cinco residuos de aminoácidos (*p. ej.,* aminoácidos E o γE) usados en combinación con una a cinco (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetilo) ("AEEA") o una a cinco porciones εK. Específicamente, el enlazador puede ser combinaciones de uno a cinco aminoácidos E o γE y uno a cinco (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ("AEEA") o una a cinco porciones εK, o uno a cinco aminoácidos Glu o γGlu y una a cinco porciones εK. En algunos casos, el enlazador pueden ser combinaciones de uno o dos o tres aminoácidos γGlu y una o dos porciones (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetilo) o porciones εK.

En modalidades específicas, el polipéptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, además comprende un ácido graso enlazador, en donde el ácido graso enlazador se selecciona del grupo que consiste en: (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-PKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, Ahx-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, G-$(\beta A)_3$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, G-$(\beta A)_4$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-KEKEKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, βA-S-βA-S-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PKE-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PKE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PPP-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PPPPPP-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-PEPEPE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-$(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_2$-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-$CO_2H$, γE-εK-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-$CO_2H$, γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H, 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-K-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Dap-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, $(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-$CO_2H$, γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, $γE_2$-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2, 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, εK-

γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, εK-γE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, K(GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE_2-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, γE- (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$γE-C20-OH, y γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H.

En algunas modalidades, el aminoácido N-terminal está N-acetilado. En algunas modalidades, el aminoácido N-terminal está N-metilado. En algunas modalidades, el aminoácido C-term está metilado.

En una modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 es G, X_4 es S, X_5 es P, X_6 es S, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es I o L, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es A, y X_{38} es A. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 42 aminoácidos.

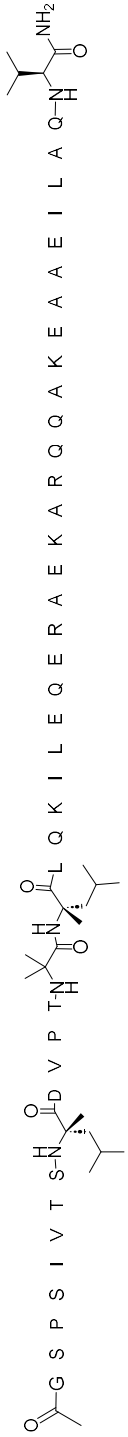
Por lo tanto, en algunas modalidades se proporciona en la presente descripción un polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de Fórmula Ia que comprende:

GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKX_{21}LEQERAEKARQQAKEAAEILAQV (sec. con núm. de ident.: 69), en donde

X_{21} es I o L [en donde cuando X_1-X_2 están ausentes, X_{21} está en la posición 19 del polipéptido],

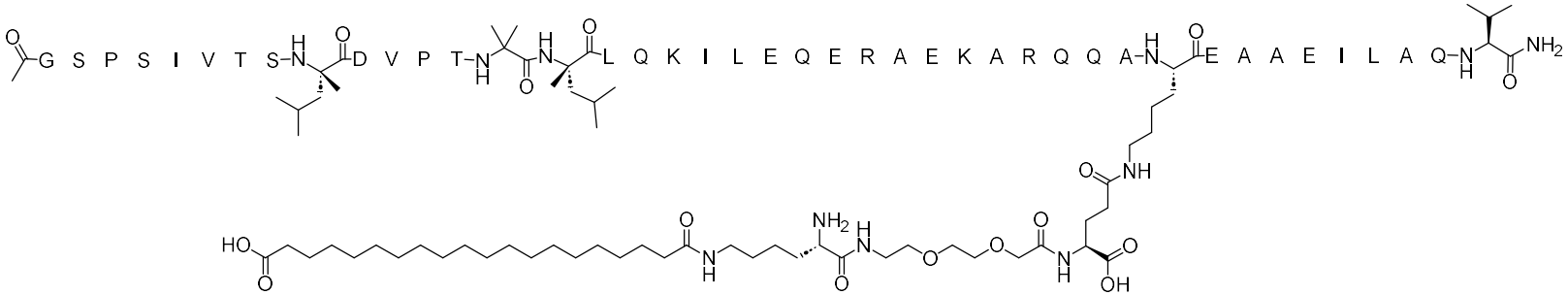
en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En algunas modalidades de Fórmula Ia, X_{21} es I. En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 20. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:20. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 20. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 20. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 20.

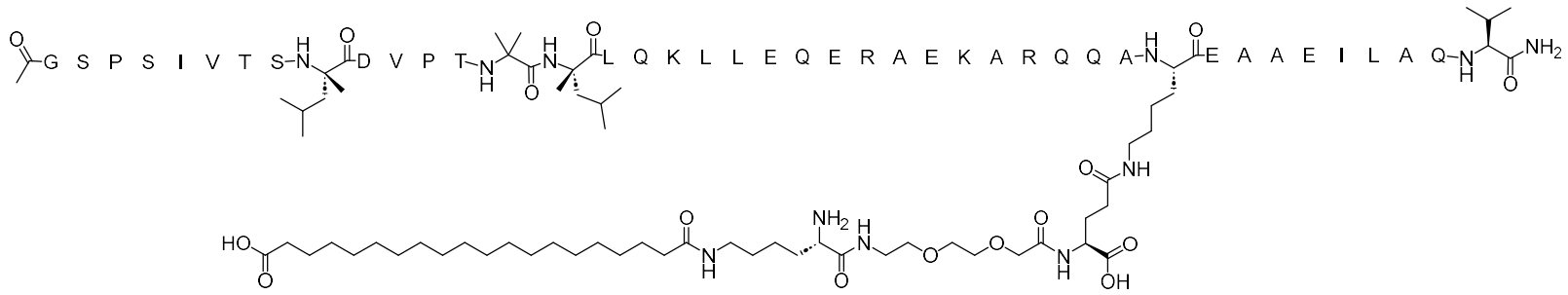


En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además

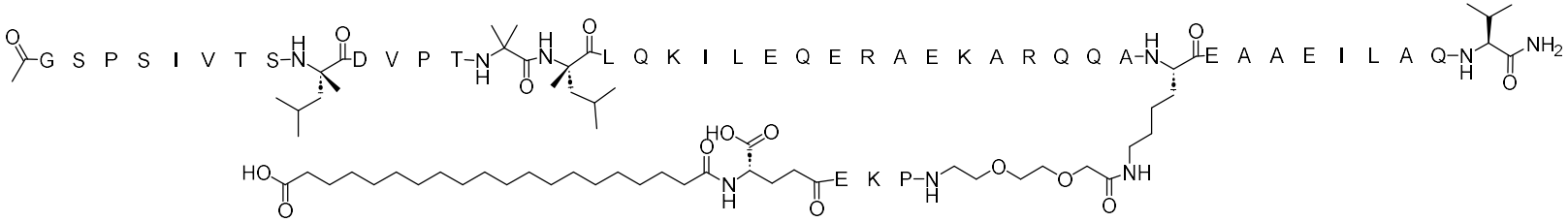
un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:1. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:1. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 1. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 1. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 1.


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q
NH2
HO
OH

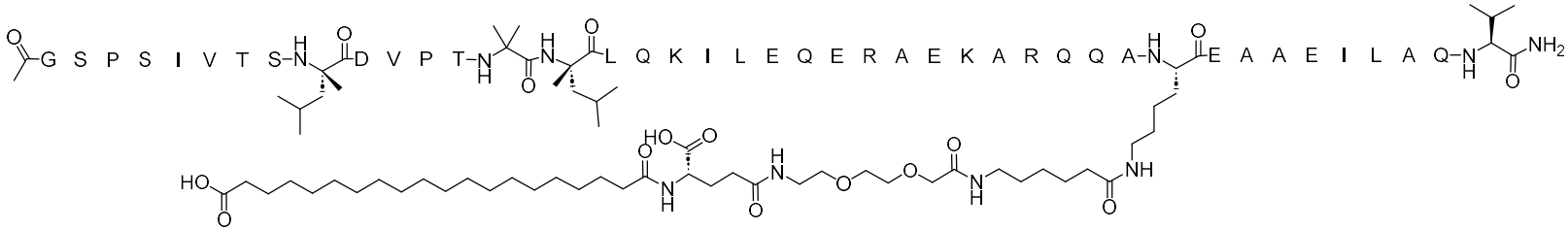
En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es L y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 2. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:2. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 2. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 2. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 2.


G S P S I V T S D V P T L Q K L L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-PKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:3. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:3. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 to 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 3. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 3. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 3.

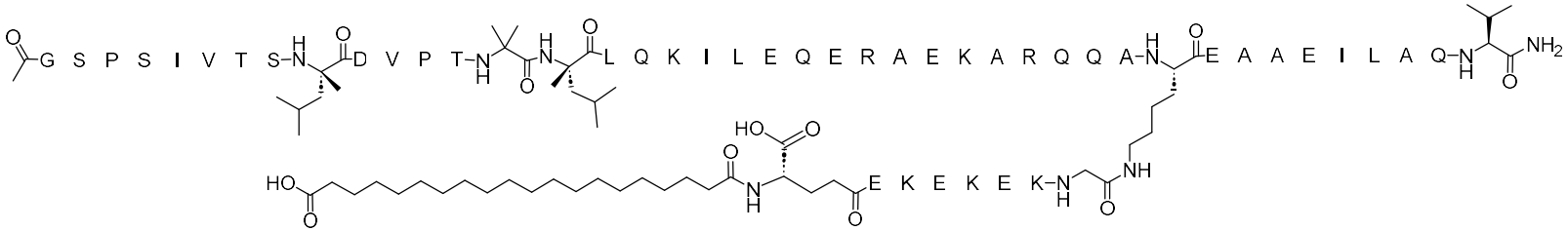

G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q
E K P
NH2

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es Ahx-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:4. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:4. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 4. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 4. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 4.

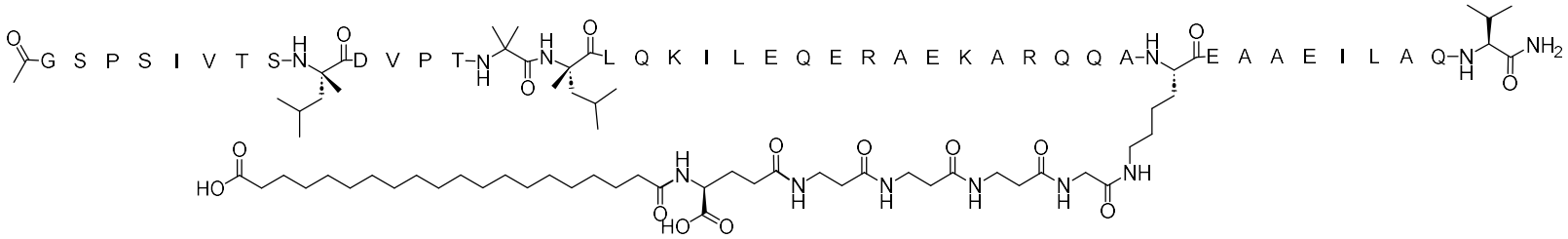

G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:5. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:5. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 5. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 5. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 5.

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:6. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:6. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 6. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 6. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 6.

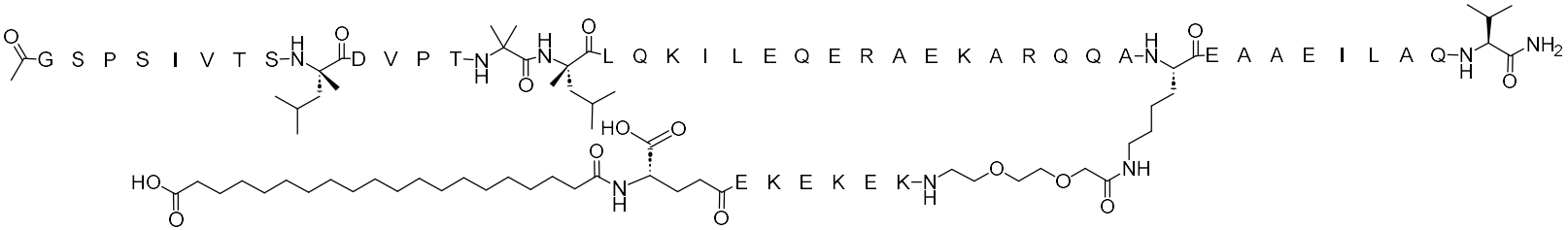

G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q
E K E K E K

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es G-(βA)$_3$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:7. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:7. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 7. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 7. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 7.

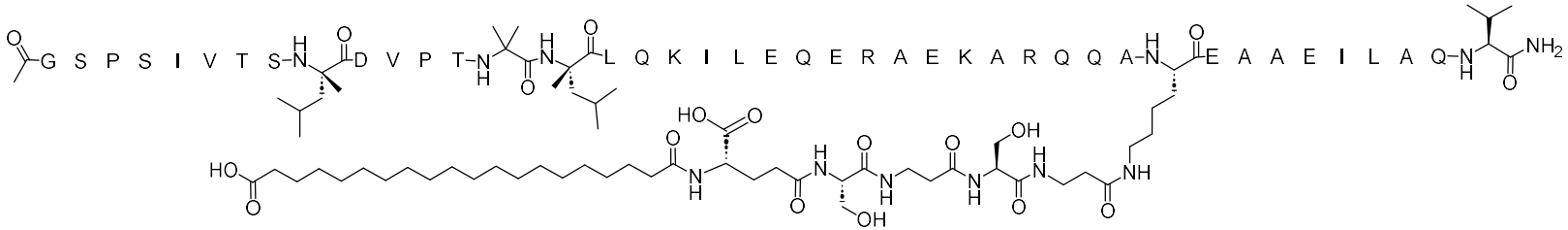

G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es G-(βA)$_4$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:8. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:8. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 8. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 8. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 8.

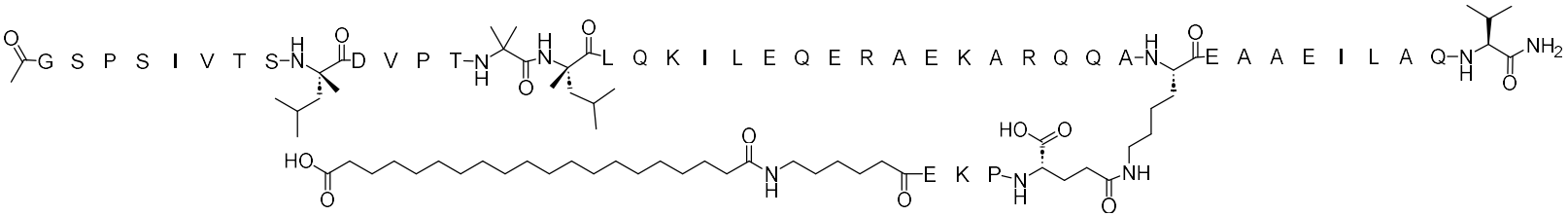
En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-KEKEKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:9. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.: 9. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 9. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 9. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 9.


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q
E K E K E K

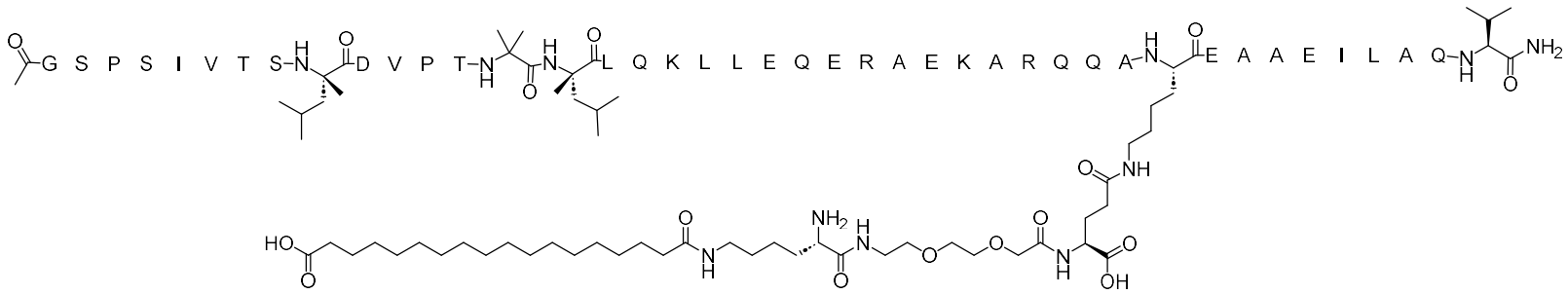
En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es βA-S-βA-S-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:10. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:10. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 10. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 10. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 10.


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PKE-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:11. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:11. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 11. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 11. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 11.

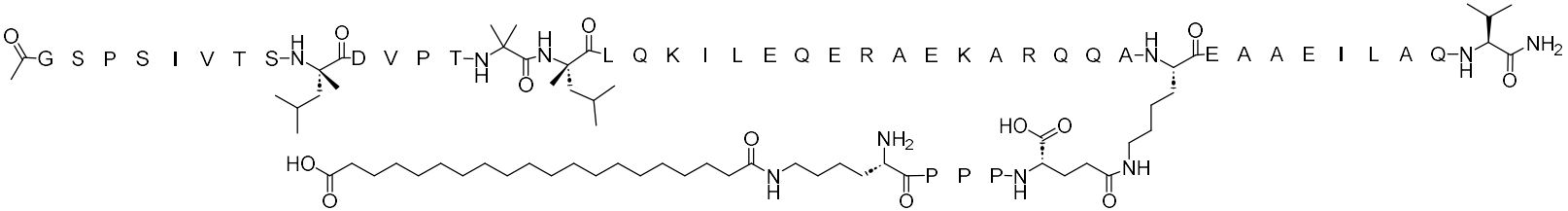

G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q
E K P

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es L y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:12. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:12. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 12. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 12. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 12.

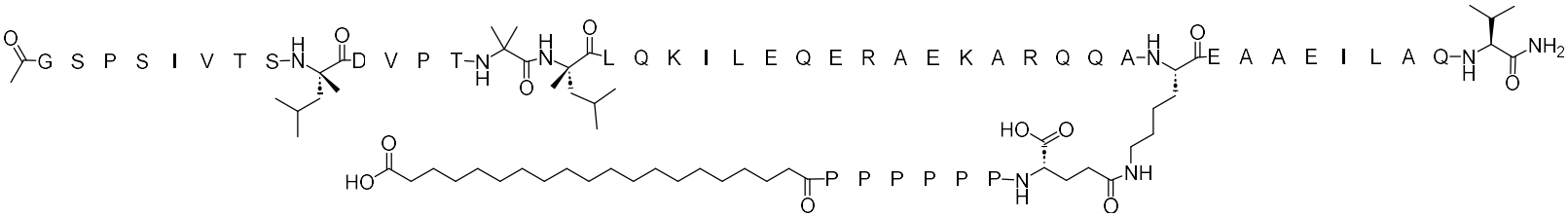

G S P S I V T S D V P T L Q K L L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PKE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 13. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 13. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 13.

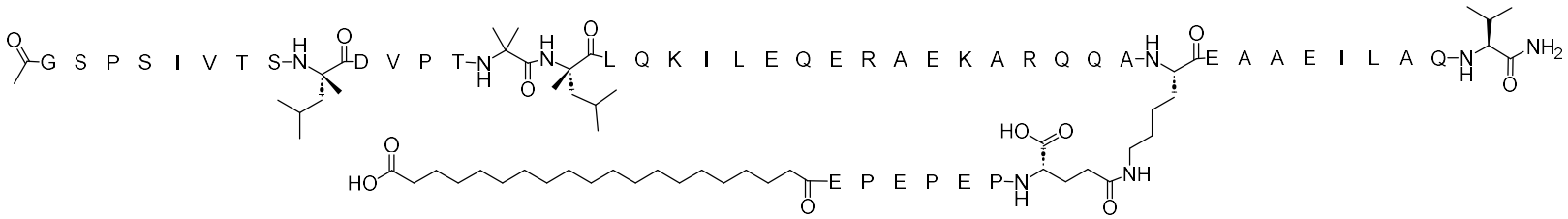
En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PPP-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:14. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:14. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 14. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 14. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 14.


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q
P P P

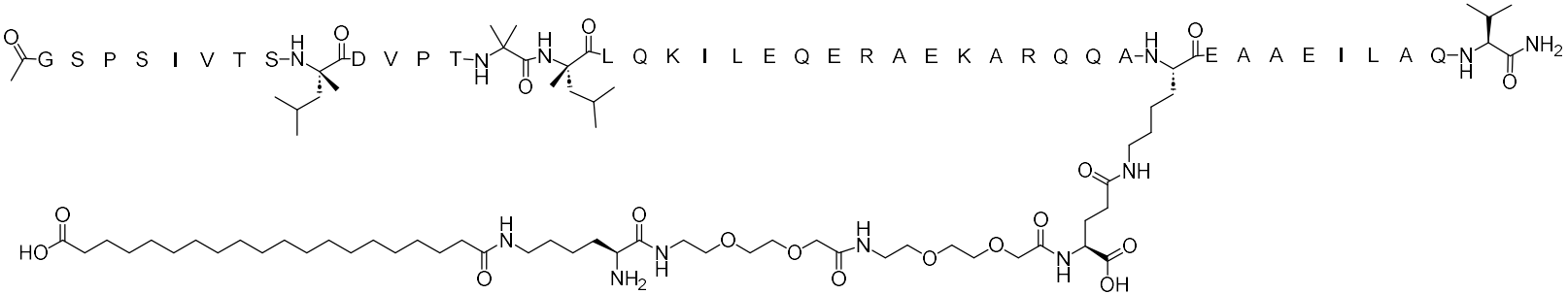
En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PPPPPP-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:15. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:15. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 15. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 15. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 15.


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q
P P P P P P

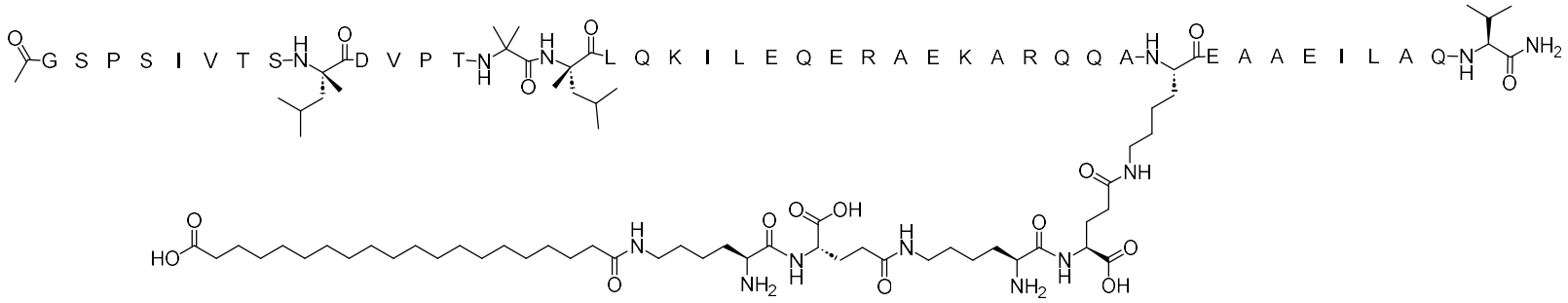
En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-PEPEPE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:16. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:16. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 16. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 16.


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q
E P E P E P
HO
O
NH
NH2

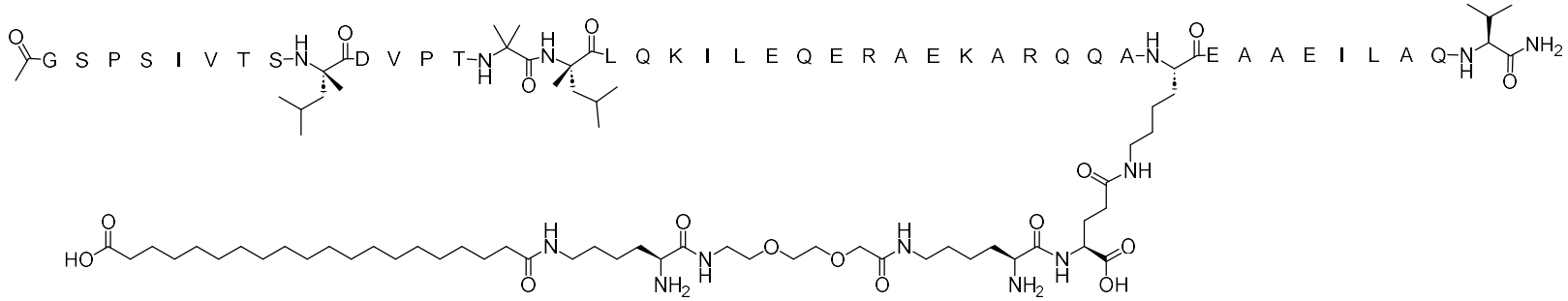
En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:17. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:17. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 17. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 17. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 17.


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

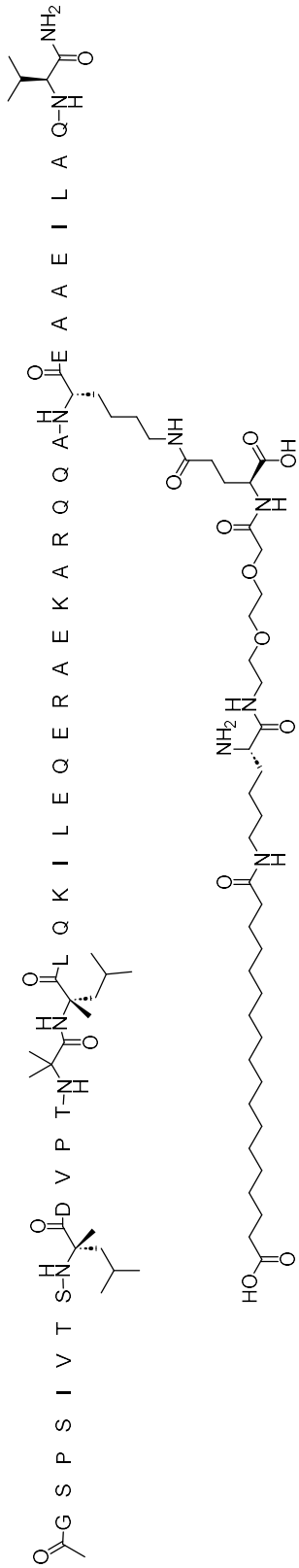
En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-εK-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 99 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 18. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 18. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 18.


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:19. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:19. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 19. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 19. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 19.


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{21} es I y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ia que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:21. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.: 21. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 21. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 21. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 21.



En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 es Pyr, X_2 es G, X_3 es S, X_4 es P, X_5 es S, X_6 es G, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es I, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es A, y X_{38} es A. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 44 aminoácidos.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la Fórmula 1b, que comprende:

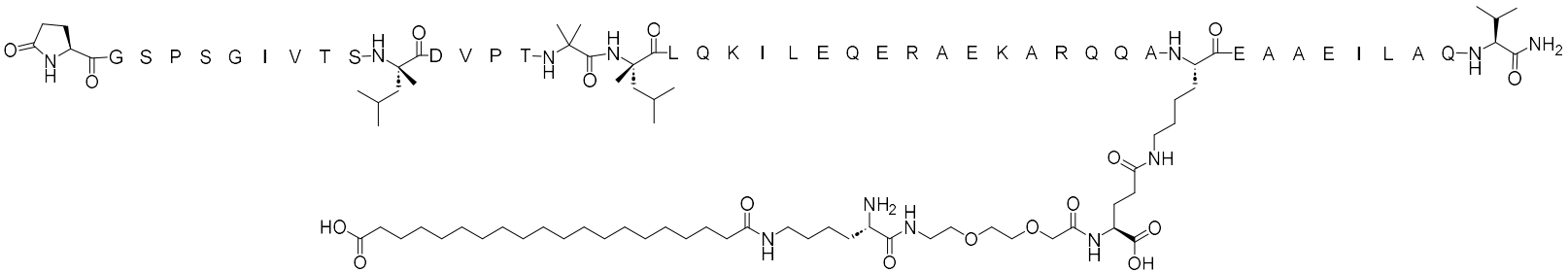
Pyr GSPSGIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAKEAAEILAQV (sec. con núm. de ident.: 70), o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

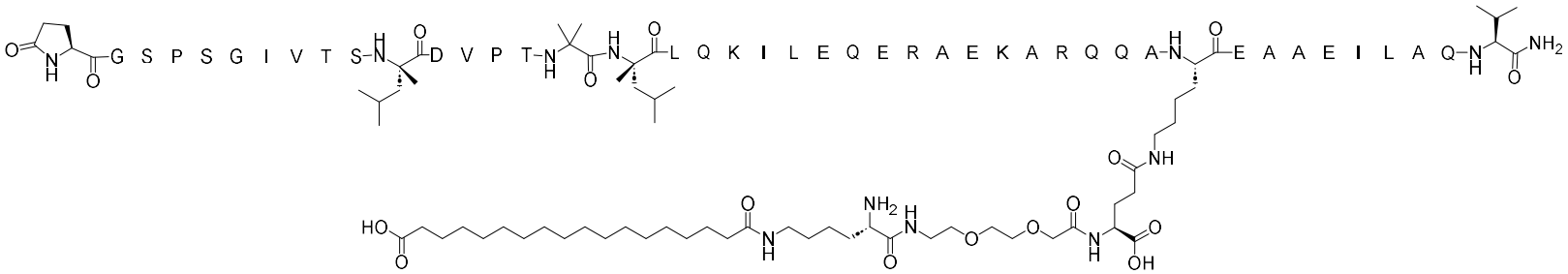
En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:23. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:23. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 23. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 23. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 23.

G S P S G I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A K E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ib que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ib que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:22. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:22. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 22. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 22. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 22.


G S P S G I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ib que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Ib que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:24. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:24. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 24. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 24. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 24.


G S P S G I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 es γE, E, o está ausente, X_2 está ausente, X_3 es G, X_4 es S, X_5 es P, X_6 es S, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q o E, X_{20} es K, X_{21} es I, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es T, X_{37} es A, y X_{38} es A.

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 es G, X_4 es S, X_5 es P, X_6 es S, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es I, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es T, X_{37} es A, y X_{38} es A. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 42 aminoácidos.

En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:27. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:27. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 27. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 27. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 27.

H2N
O
S P S I V T S
H
N
O
D V P T
N
H
H
N
O
O
L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A T E A A E I L A Q
N
H
O
NH2

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 es γE o E, X_2 está ausente, X_3 es G, X_4 es S, X_5 es P, X_6 es S, X_{11} es αMeL, X_{13} es V, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q o E, X_{20} es K, X_{21} es I, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es T, X_{37} es A, y X_{38} es A. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 43 aminoácidos.

En una modalidad específica de la Fórmula Ic que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_1 es γE y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad específica, el polipéptido comprende además un ácido graso conjugado con γE en la posición X_1 a través de un enlace amida entre el grupo alfa-amino del γE y el ácido carboxílico de un monómero (2-{2-(2-amino-etoxi)-etoxi]acético de un ácido graso enlazador.

Por lo tanto, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la Fórmula Ic, que comprende

X_1GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeLLX_{19}KILEQERAEKARQQATEAAEILAQV (sec. con núm. de ident.: 71), en donde

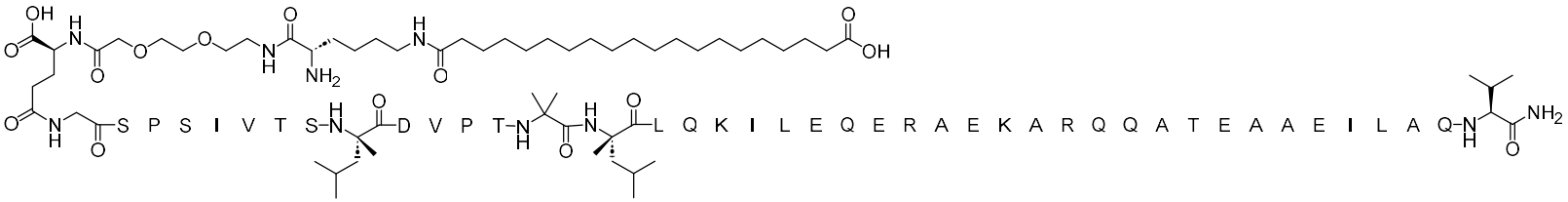
X_1 es γE o E,

X_{19} es Q o E [en donde cuando X_2 está ausente, X_{19} está en la posición 18 del polipéptido],

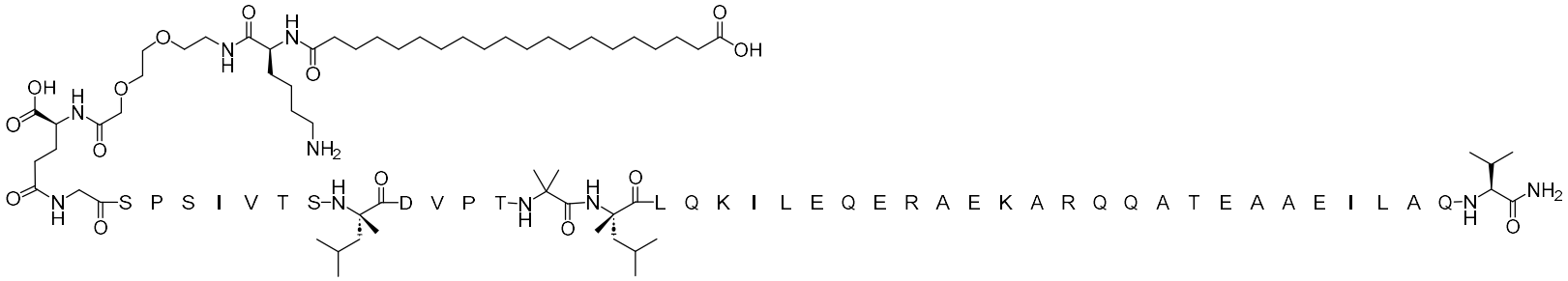
en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En una modalidad específica del polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X_1 es γE, el γE se conjuga con la G en X_3 a través de un enlace amida entre el grupo ácido gamma-carboxílico del γE y el grupo amino de la G.

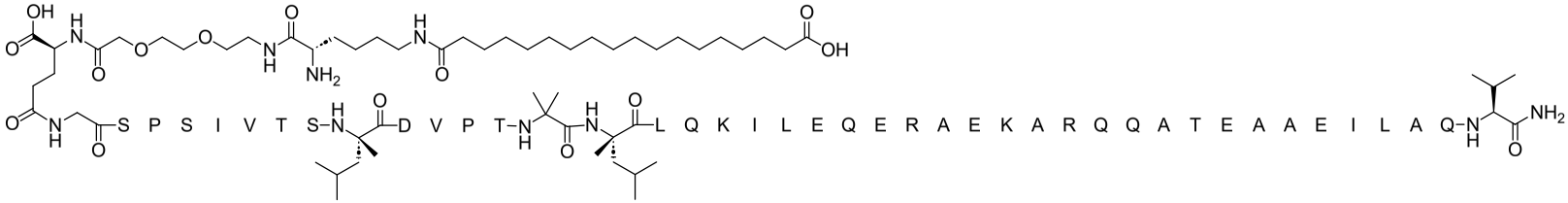
En una modalidad específica de la Fórmula Ic que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_1 es γE, X_{19} es Q, y el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:25. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:25. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 25. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 25. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 25.


S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A T E A A E I L A Q

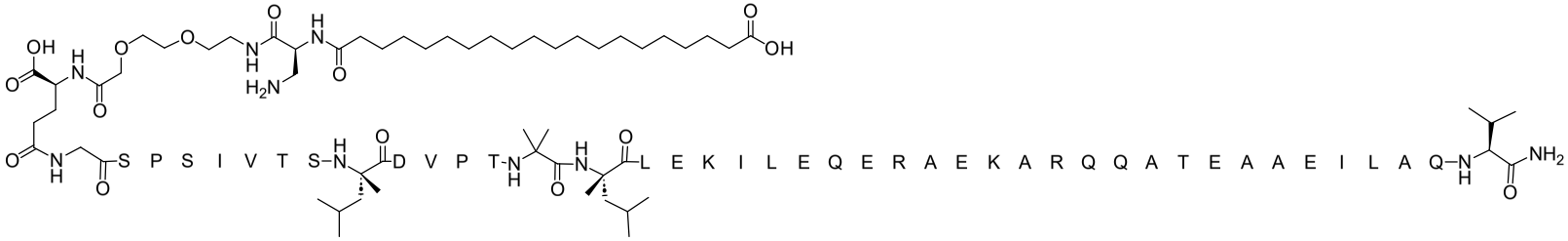
En una modalidad específica de la Fórmula Ic que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_1 es γE, X_{19} es Q, y el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-K-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 26. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:26. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 26. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 26. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 26.


S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A T E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ic que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_1 es γE, X_{19} es Q, y el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:28. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:28. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 28. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 28. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 28.


S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A T E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Ic que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_1 es γE, X_{19} es E, y el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Dap-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:52. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:52. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 52. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 52.


S P S I V T S D V P T L E K I L E Q E R A E K A R Q Q A T E A A E I L A Q

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 está ausente, X_4 está ausente, X_5 está ausente, X_6 está ausente, X_{11} es αMeL, X_{13} es D-Val, X_{15} es T o I, X_{16} es Aib o G, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es I, X_{21} es K, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es N, y X_{38} es T. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 38 aminoácidos.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende

IVTS αMeL D D-Val P$X_{15}X_{16}$ αMeL LQIKLEQERAEKARQQAKENTEILAQV (sec. con núm. de ident.: 72), en donde

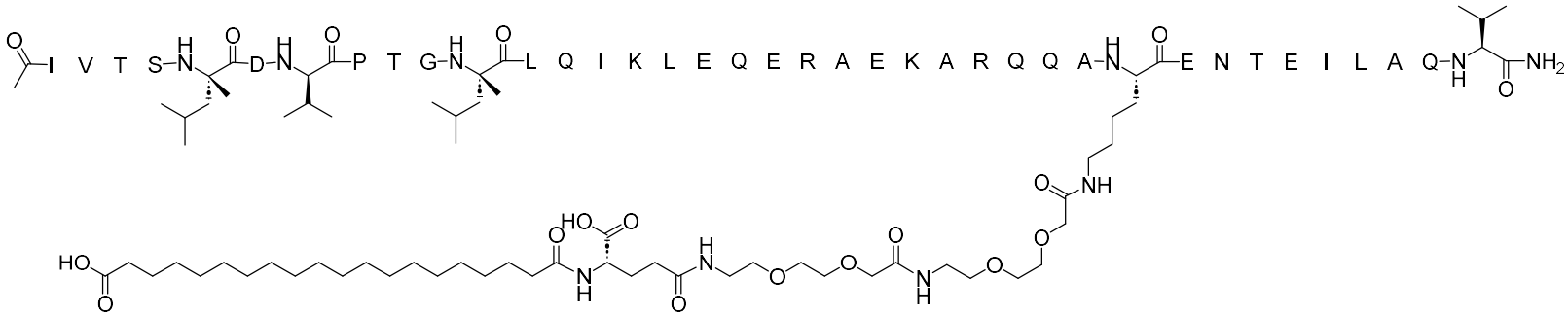
X_{15} es T o I [en donde cuando X_1-X_6 están ausentes, X_{15} está en la posición 9 del polipéptido],

X_{16} es G o Aib [en donde cuando X_1-X_6 están ausentes, X_{16} está en la posición 10 del polipéptido],

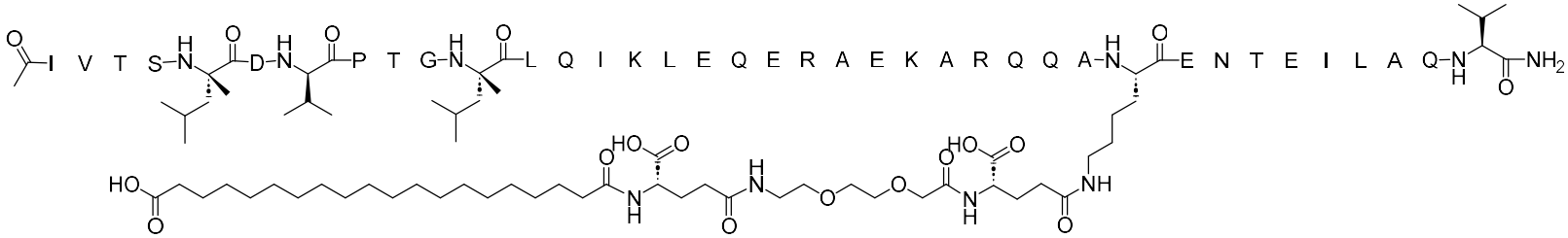
en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, N-acetilado o N-metilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad

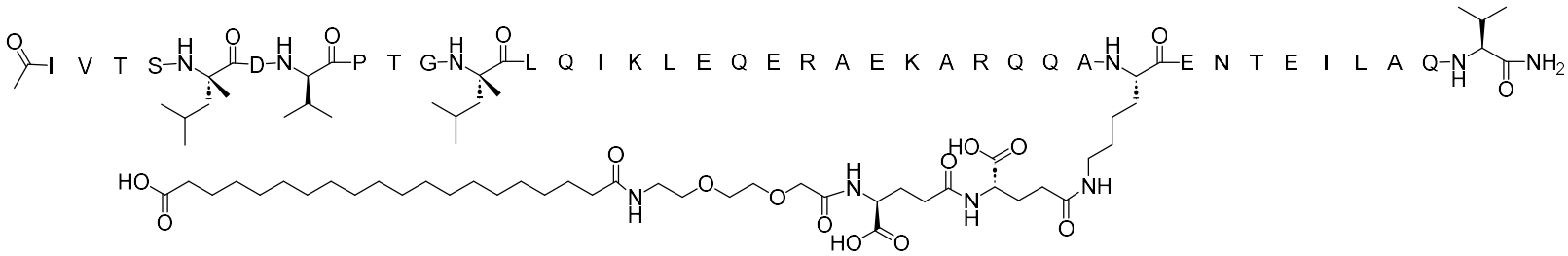
específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:29. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 29. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 29. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 29.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

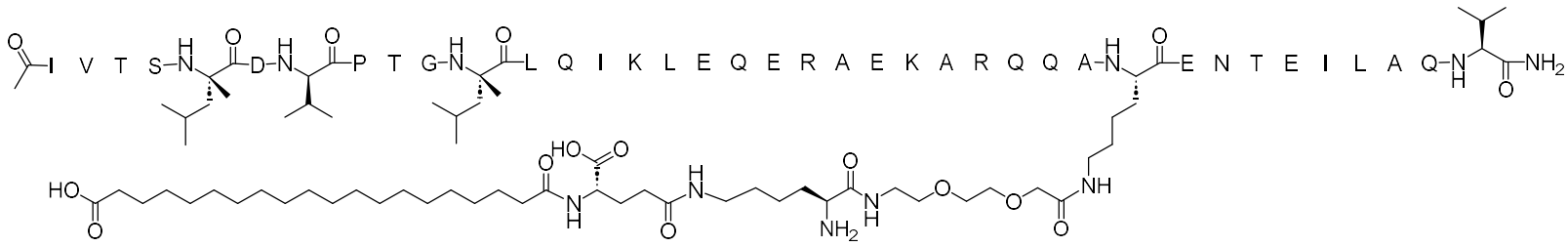
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:30. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:30. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 30. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 30. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 30.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q
NH2

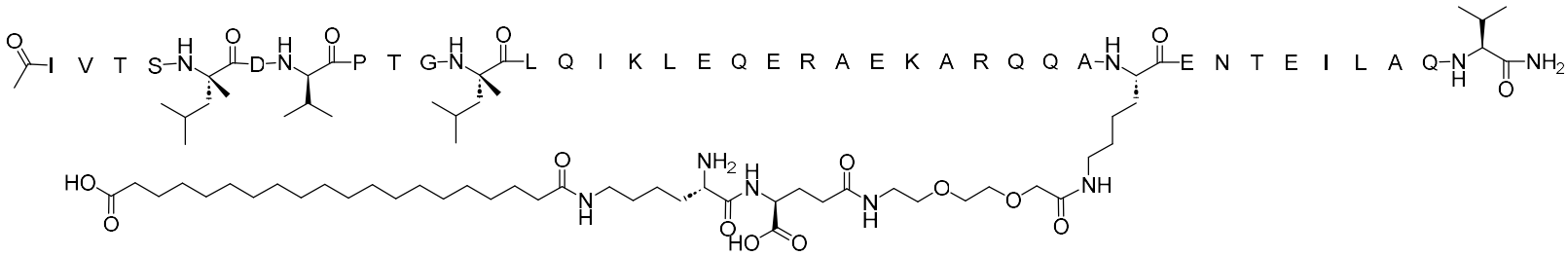
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE_2-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:31. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:31. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 31. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 31. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 31.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

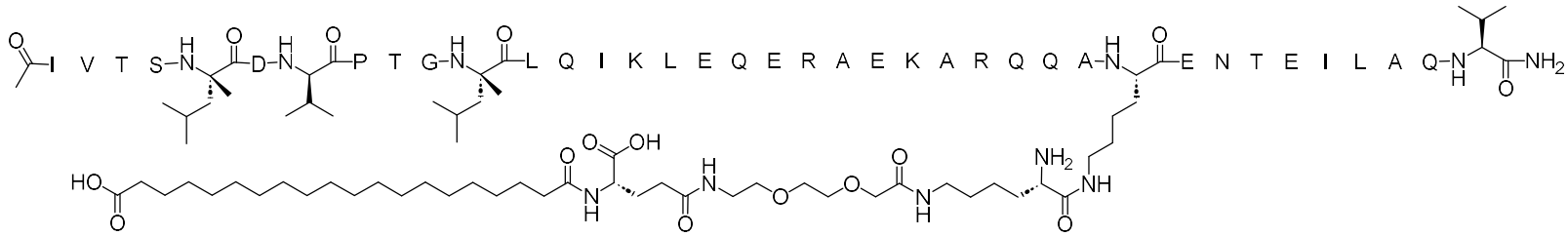
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:32. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:32. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 32. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 32. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 32.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

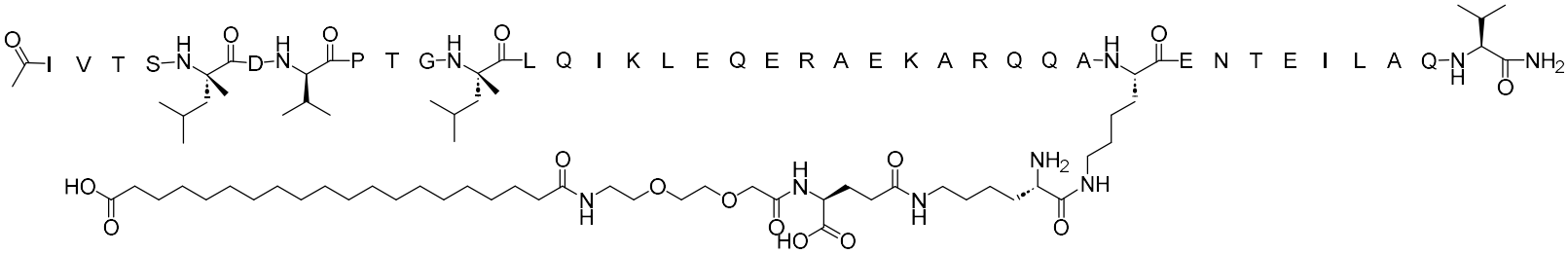
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:33. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:33. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 33. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 33. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 33.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

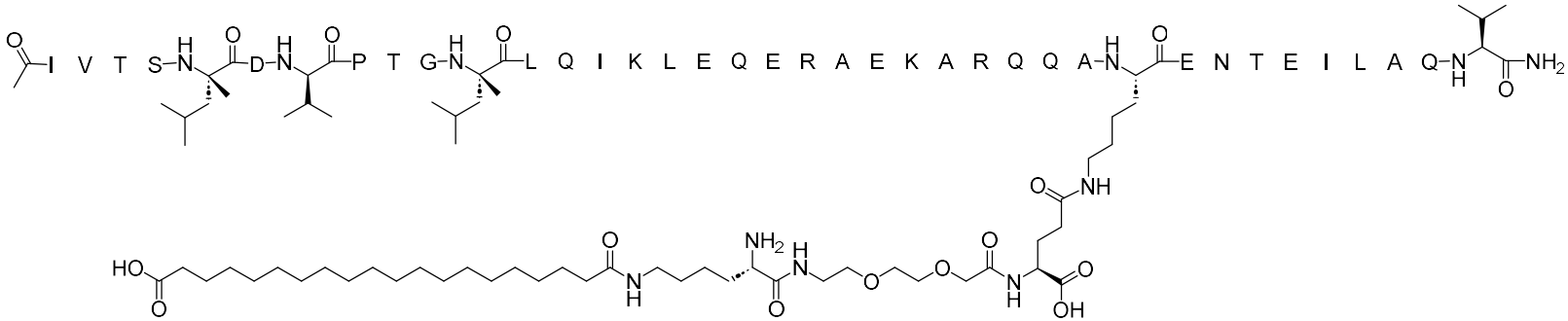
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica del polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:34. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:34. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 34. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 34. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 34.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

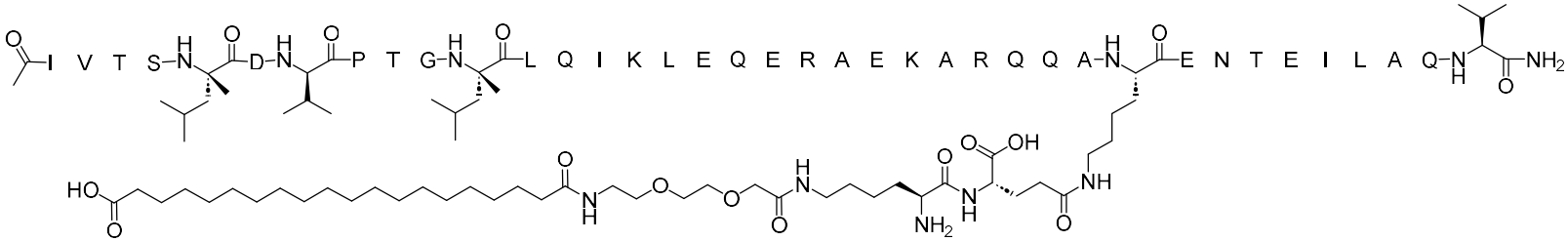
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es εK-γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:35. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:35. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 35. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 35. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 35.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

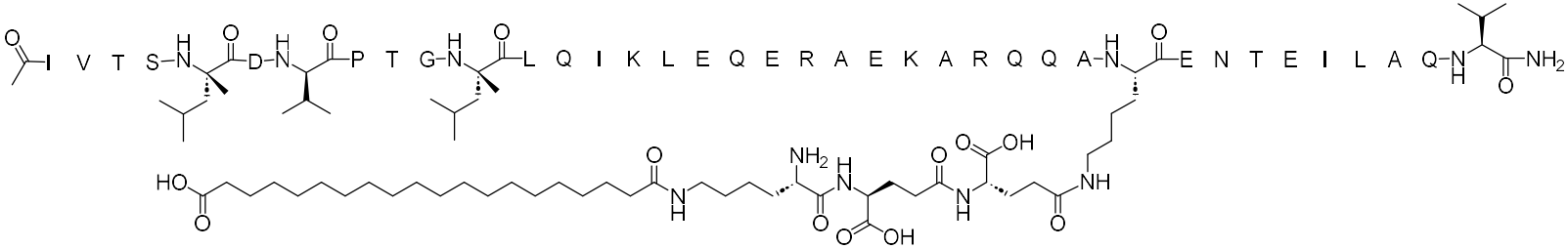
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:36. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:36. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 36. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 36. Se muestra una secuencia ejemplar que comprende la sec. con núm. de ident.: 36.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

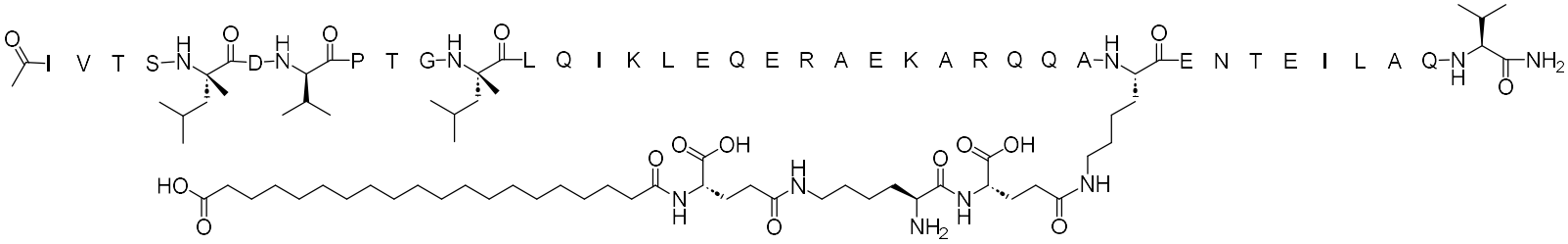
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:37. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:37. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 37. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 37. Se muestra una secuencia ejemplar que comprende la sec. con núm. de ident.: 37.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

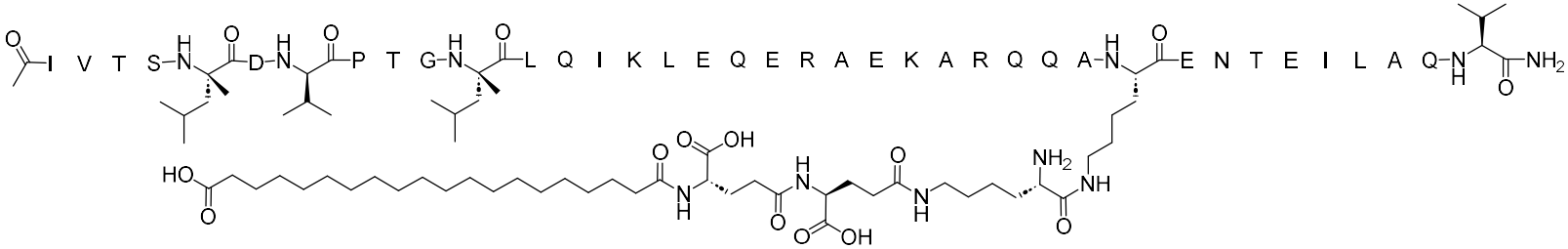
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:38. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:38. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 38. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 38. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 38.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

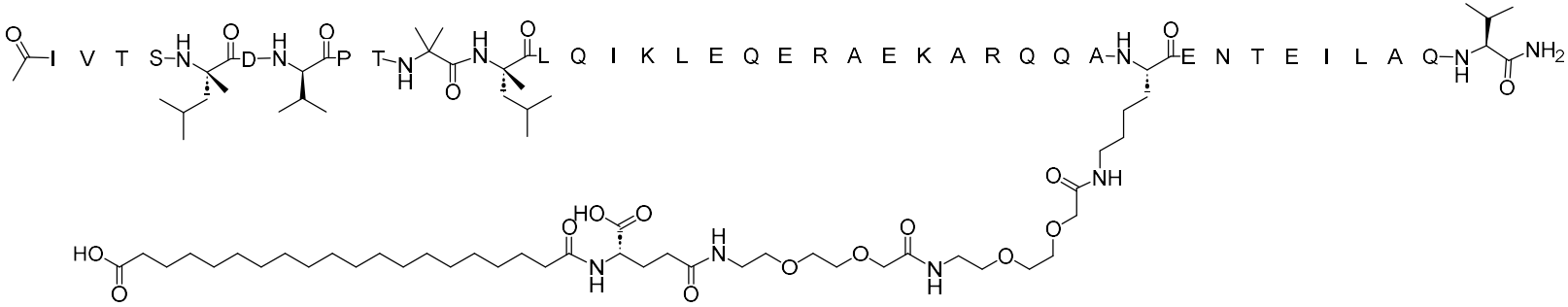
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 39. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:39. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 39. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 39. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 39.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

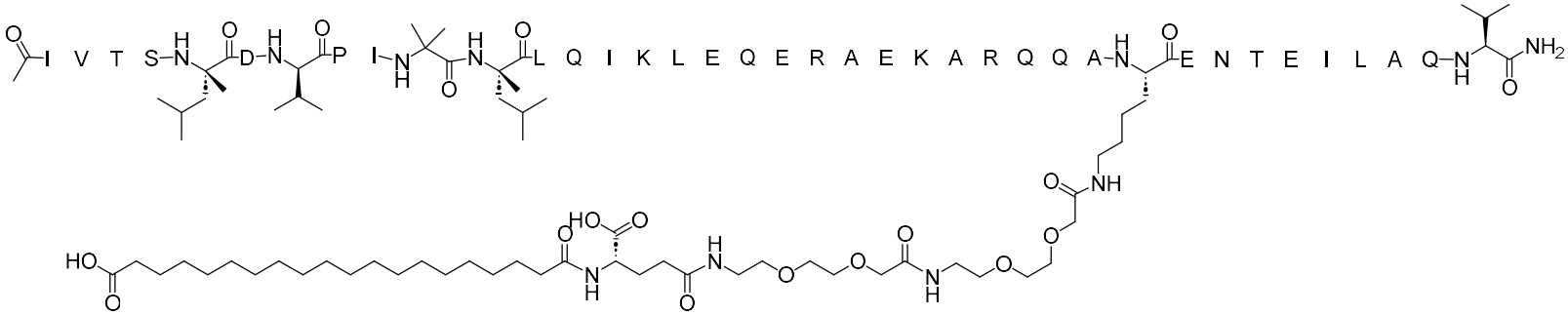
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es εK-γE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:40. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:40. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 40. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 40. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 40.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

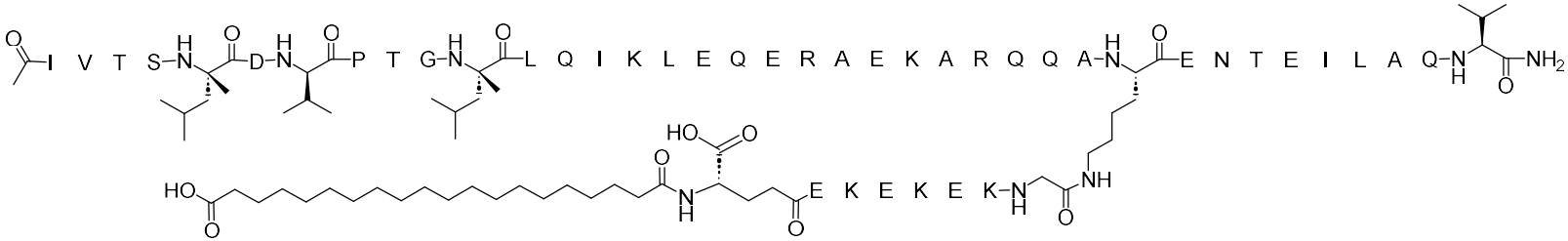
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es Aib, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:41. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:41. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 41. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 41. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 41.


I V T S D P T L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

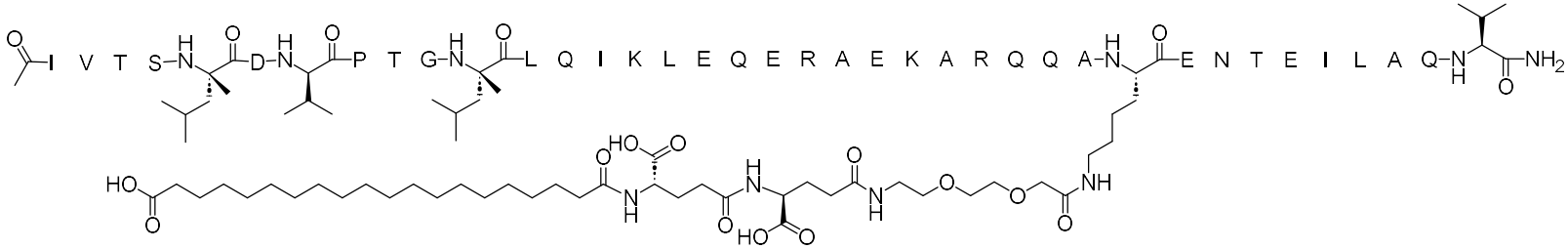
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es I, X_{16} es Aib, y el polipéptido comprende además una porción de ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:42. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:42. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 42. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 42. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 42.


I V T S D P I L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

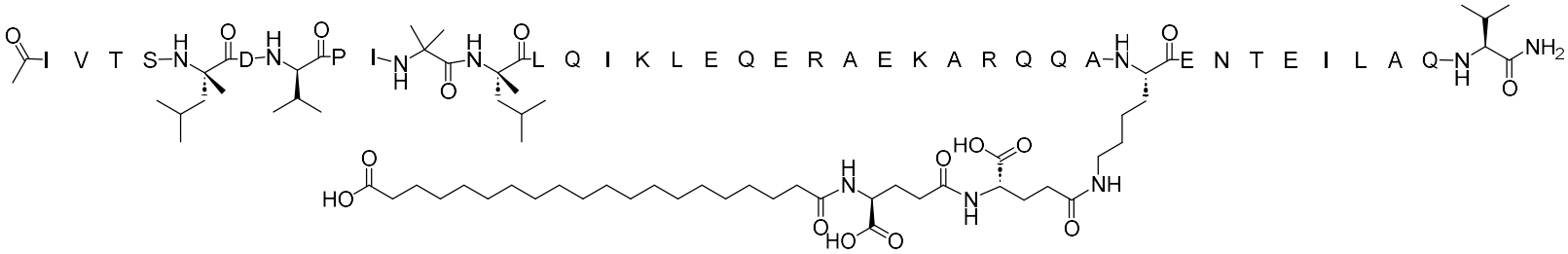
En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:43. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:43. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 43. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 43. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 43.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q
E K E K E K

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es T, X_{16} es G, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE_2-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:44. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:44. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 44. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 44. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 44.


I V T S D P T G L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{15} es I, X_{16} es Aib, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE_2-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H). En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En otra modalidad, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:51. En otra modalidad, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:51. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 51. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 51. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 51.


I V T S D P I L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 está ausente, X_4 es P, X_5 es P, X_6 es P, X_{11} es αMeL, X_{13} es V o D-Val, X_{15} es T, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es L o Aib, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es A o N, X_{38} es A o T. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 41 aminoácidos.

En algunas modalidades de la presente descripción, el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, comprende

PPPIVTS αMeL DX_{13}PTAib αMeL LQKX_{21}LEQERAEKARQQAKE$X_{37}X_{38}$EILAQV (sec. con núm. de ident.:73), en donde,

X_{13} es V o D-Val [en donde cuando X_1-X_3 están ausentes, X_{13} está en la posición 10 del polipéptido],

X_{21} es L o Aib [en donde cuando X_1-X_3 están ausentes, X_{21} está en la posición 18 del polipéptido],

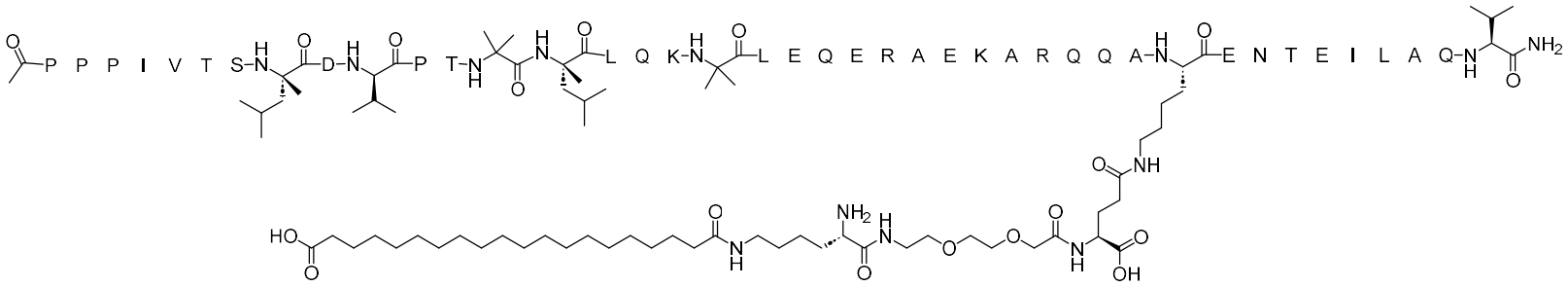
X_{37} es A o N [en donde cuando X_1-X_3 están ausentes, X_{37} está en la posición 34 del polipéptido],

X_{38} es A o T [en donde cuando X_1-X_3 están ausentes, X_{38} está en la posición 35 del polipéptido],

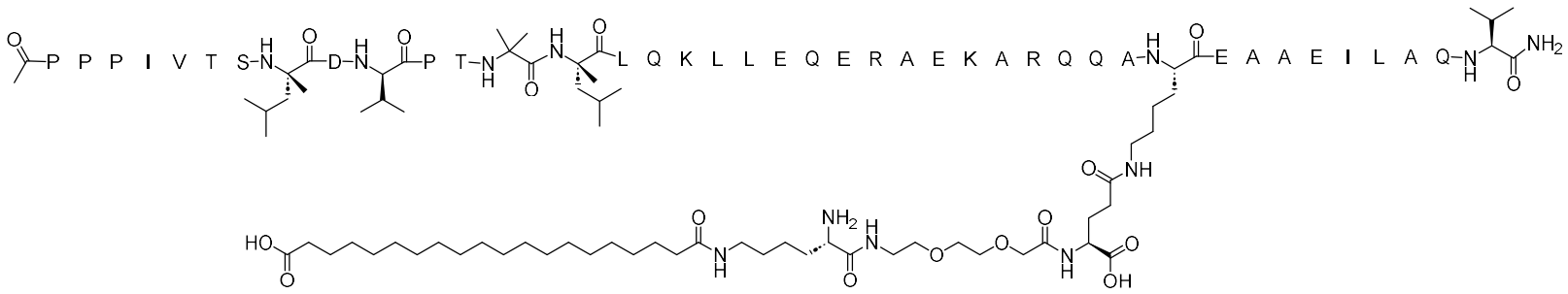
en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

En una modalidad específica de la Fórmula Ie que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente

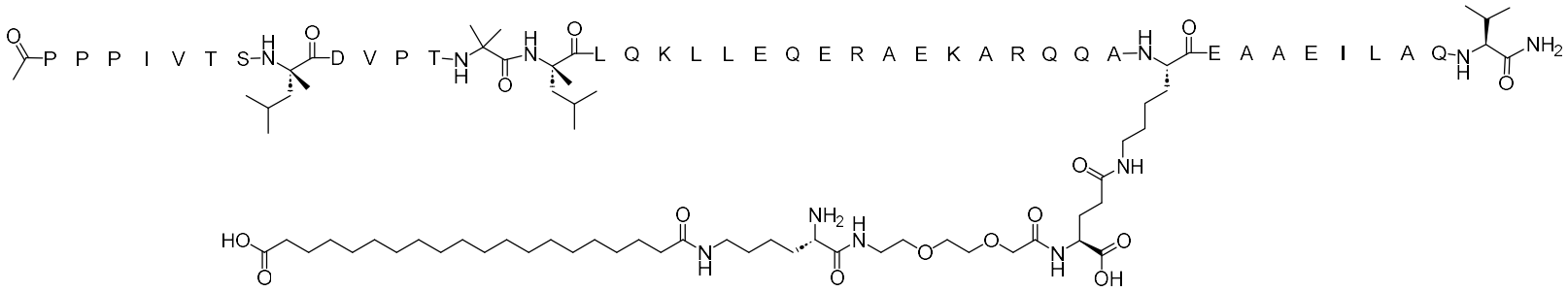
aceptable de este, X_{13} es D-Val, X_{21} es Aib, X_{37} es N, X_{38} es T, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:46. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:46. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 46. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 46. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 46.


P P P I V T S D P T L Q K L E Q E R A E K A R Q Q A E N T E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{13} es D-Val, X_{21} es L, X_{37} es A, X_{38} es A, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:47. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:47. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 47. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 47.

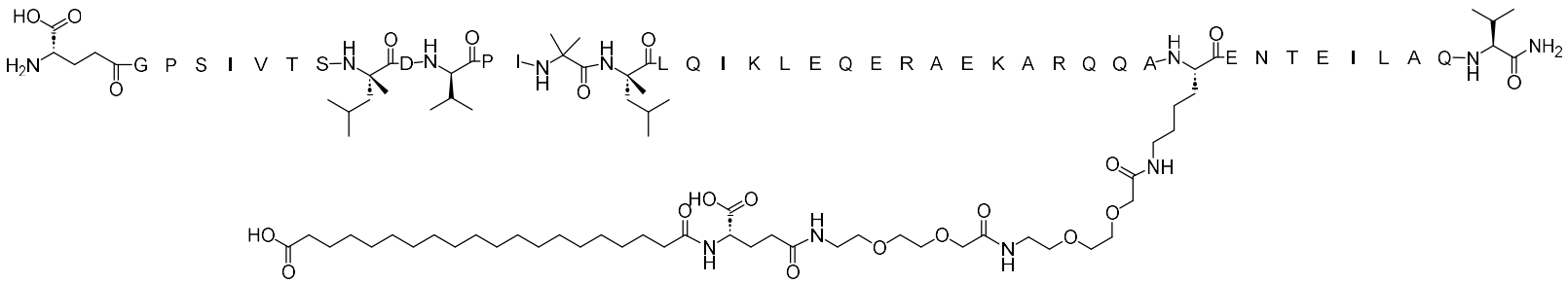

P P P I V T S D P T L Q K L L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, X_{13} es V, X_{21} es L, X_{37} es A, X_{38} es A, y el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es (γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica de la Fórmula Id que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador. En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:48. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:48. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 48. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 48.


P P P I V T S D V P T L Q K L L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 es γE, X_2 está ausente, X_3 está ausente; X_4 es G; X_5 es P; X_6 es S; X_{11} es αMeL, X_{13} es D-Val, X_{15} es I, X_{16} es Aib, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es I, X_{21} es K, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es N, X_{38} es T. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 42 aminoácidos. En una modalidad específica, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador.

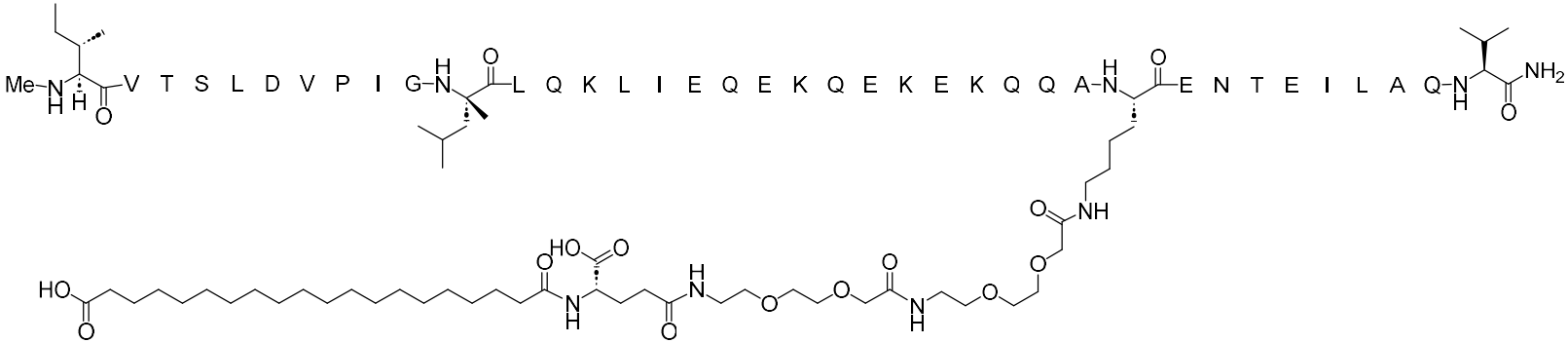
En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:45. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:45. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 45. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 45. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 45.


HO
O
H2N
G
P S I V T S
D
P
I
L Q I K L E Q E R A E K A R Q Q A
E N T E I L A Q
NH2
NH
HO
O

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 está ausente, X_4 está ausente, X_5 está ausente, X_6 está ausente, X_{11} es L, X_{13} es V, X_{15} es I, X_{16} es G, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es L, X_{22} es I, X_{26} es K, X_{27} es Q, X_{30} es E, X_{31} es K, X_{35} es K, X_{37} es N, X_{38} es T. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 38 aminoácidos.

En una modalidad específica del polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$γE-C20-OH)). En una modalidad específica que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador.

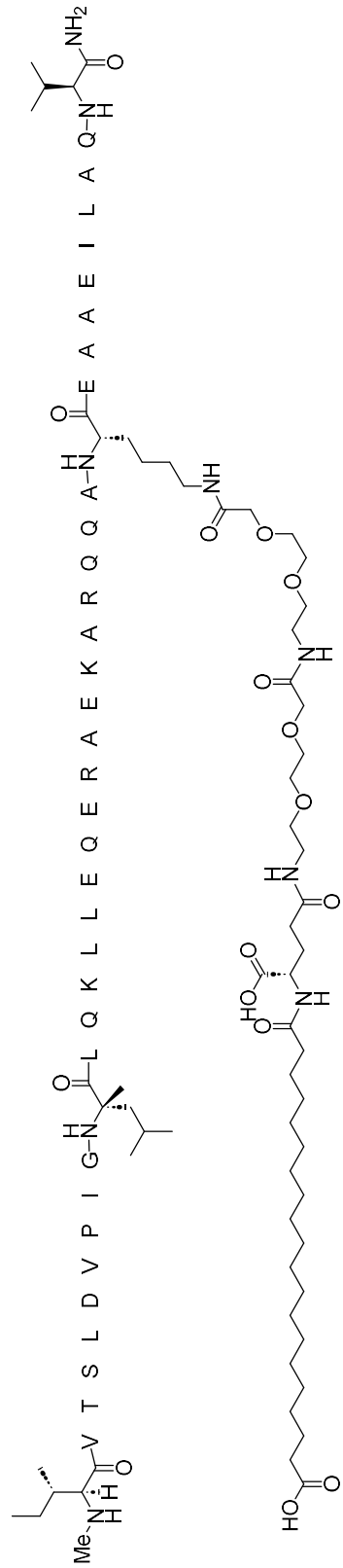
En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:49. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:49. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 49. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 49. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 49.


Me
V T S L D V P I G
L Q K L I E Q E K Q E K E K Q Q A
E N T E I L A Q
NH2
HO
O
NH

En otra modalidad de la Fórmula I, X_1 está ausente, X_2 está ausente, X_3 está ausente, X_4 está ausente, X_5 está ausente, X_6 está ausente, X_{11} es L, X_{13} es V, X_{15} es I, X_{16} es G, X_{17} es αMeL, X_{19} es Q, X_{20} es K, X_{21} es L, X_{22} es L, X_{26} es R, X_{27} es A, X_{30} es A, X_{31} es R, X_{35} es K, X_{37} es A, X_{38} es A. En tales modalidades, el polipéptido comprende una secuencia de 38 aminoácidos.

En una modalidad específica del polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, el polipéptido comprende además un ácido graso enlazador. En una modalidad particular, el ácido graso enlazador es 2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-(CH2)$_{18}$-CO_2H. En una modalidad específica que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso enlazador.

En algunas modalidades, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.:50. En algunas modalidades, el polipéptido es la sec. con núm. de ident.:50. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 50. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, o 97 % de similitud de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 50. Se muestra una modalidad ilustrativa que comprende la sec. con núm. de ident.: 50.



En un aspecto, se proporcionan en la presente polipéptidos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, que comprenden secuencias con al menos ocho modificaciones de aminoácidos de urocortina-2 humana (sec. con núm. de ident.: 53). En algunas modalidades, los polipéptidos proporcionados en la presente descripción comprenden secuencias que contienen al menos una modificación de aminoácido en la posición: 3, 19, 22, 23, 26, 30, 33, o 37 de urocortina-2 humana (sec. con núm. de ident.: 53). En algunas modalidades, los polipéptidos proporcionados en la presente comprenden secuencias que contienen al menos una de las siguientes modificaciones de aminoácidos de urocortina-2 humana (sec. con núm. de ident.: 53): L3T, A19E, R22E, A23K, E26Q, T30E, R33E, R37Q, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un polipéptido que comprende una cualquiera de las sec. con núm. de ident.: 1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos aproximadamente 90 a 99 % de similitud de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.:1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Alternativamente, el polipéptido puede tener al menos 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % de similitud de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.:1-52

En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 22, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 29, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 41, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 42, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 45, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 46, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 49, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad específica, el polipéptido comprende la sec. con núm. de ident.: 50, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad específica, el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se selecciona del grupo que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, la sec. con núm. de ident.: 2, la sec. con núm. de ident.: 22, la sec. con núm. de ident.: 25, la sec. con núm. de ident.: 29, la sec. con núm. de ident.: 41, la sec. con núm. de ident.: 42, la sec. con núm. de ident.: 45, la sec. con núm. de ident.: 46, la sec. con núm. de ident.: 48, la sec. con núm. de ident.: 49, y la sec. con núm. de ident.: 50.

En modalidades específicas de la presente descripción, la sal farmacéuticamente aceptable es selecciona de sodio, potasio, trifluoroacetato, clorhidrato o acetato.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende el polipéptido o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica, en donde la composición se formula para administración oral. En algunas

modalidades, la composición está formulada para administración subcutánea.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD), osteoartritis (OA), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO), y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), el método comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad efectiva de un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en tratamiento.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD), osteoartritis (OA), apnea del sueño relacionada con la

obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

En algunas modalidades, la presente descripción provee el uso de un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, enfermedad crónica del hígado graso enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD), osteoartritis (OA), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección en un paciente que la necesita, seleccionado del grupo que consiste en: diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD), osteoartritis (OA), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO) y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del

polipéptido y una cantidad efectiva de un agente terapéutico adicional.

En una modalidad, se proporciona en el presente descripción un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que puede usarse en combinaciones simultáneas, separadas o secuenciales con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para aumentar la capacidad de ejercicio o VO2 máx.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1. En una modalidad específica, el agonista dual de los receptores GIP y GLP-1 es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:55.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un triagonista de los receptores GIP, GLP-1 y glucagón. En una modalidad específica, el triagonista de los receptores GIP, GLP-1 y glucagón es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.: 56, la sec. con núm. de ident.: 57, o la sec. con núm. de ident.: 58, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método en donde el agente terapéutico adicional es un agonista dual de los receptores de glucagón y GLP-1. En una modalidad específica, el agonista dual de

los receptores de glucagón y GLP-1 es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:59, la sec. con núm. de ident.:60, la sec. con núm. de ident.:61 o la sec. con núm. de ident.:62, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista selectivo para el receptor de amilina. En una modalidad específica, el agonista selectivo para el receptor de amilina es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:63. sec. con núm. de ident.:64, sec. con núm. de ident.:65 y sec. con núm. de ident.:66.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista dual tanto de los receptores de calcitonina como de amilina. En una modalidad específica, el agonista dual tanto de los receptores de calcitonina como de amilina es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:67.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor GLP-1. En una modalidad específica, el agonista del receptor GLP-1 es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:79, la sec. con núm. de ident.:80 o la sec. con núm. de ident.:81.

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece

esta descripción. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la práctica o prueba de los polipéptidos, composiciones farmacéuticas y métodos, los métodos y materiales preferidos se describen en la presente descripción.

Asimismo, la referencia a un elemento con el artículo indefinido “un” o “una” no excluye la posibilidad de que haya más de un elemento presente, a menos que el contexto exija claramente que haya un solo elemento. Por lo tanto, el artículo indefinido “un” o “una” por lo general significa “al menos un/a”.

Como se usa en la presente, “aproximadamente” significa dentro de un rango de un valor o valores significativo estadísticamente como, por ejemplo, una concentración, una longitud, un peso molecular, un pH, una identificación de secuencia, un marco temporal, una temperatura o un volumen establecidos. Tal valor o rango puede estar dentro de un orden de magnitud, típicamente dentro del 20 %, más típicamente dentro del 10 %, e incluso más típicamente dentro del 5 % de un valor o rango dado. La variación admisible comprendida por “aproximadamente” dependerá del sistema en particular en estudio y puede ser determinada con facilidad por un experto en la técnica.

Como se usa en la presente, “agente terapéutico adicional” se refiere a una sustancia usada para tratar, manejar, o prevenir enfermedades que es diferente de un polipéptido con actividad en el receptor CRH2. En la presente, un agente terapéutico adicional puede incluir, pero no se limita a, un agonista dual de los receptores GIP y GLP- 1, un triagonista de los receptores GIP, GLP-1, y glucagón, un agonista dual de los receptores de glucagón y GLP- 1, un agonista selectivo para el receptor de amilina, un agonista dual tanto para los receptores de calcitonina como de amilina, un agonista del receptor GLP- 1, o un anticuerpo receptor de leptina.

Como se usa en la presente descripción, y en referencia a uno o más de los receptores CRH (p. ej., CRHR1 o CRHR2), “actividad”, “activar”, “activador” y similares se refiere a la capacidad de un compuesto, como los polipéptidos descritos en la presente, para unirse e inducir una respuesta en el receptor o receptores, medida usando ensayos conocidos en la técnica, como los ensayos *in vitro* descritos a continuación.

Como se usa en la presente descripción, “aminoácido con un grupo funcional disponible para la conjugación” significa cualquier aminoácido natural (codificado) o no natural (no codificado) con un grupo funcional que puede conjugarse con un ácido graso

directamente o mediante, por ejemplo, un enlazador. Los ejemplos de estos grupos funcionales incluyen, entre otros, alquinilo, alquenilo, amino, azido, bromo, carboxilo, cloro, yodo, y grupos tiol. Los ejemplos de aminoácidos naturales que incluyen dichos grupos funcionales incluyen K (amino), C (tiol), E (carboxilo) y D (carboxilo).

Como se usa en la presente descripción, “sustitución conservadora de aminoácidos” se refiere a la sustitución de un aminoácido con un aminoácido que tiene características similares (p. ej., carga, tamaño de la cadena lateral, hidrofobicidad/hidrofilia, conformación y rigidez de la cadena principal, etc.) y que tiene un impacto mínimo en la actividad biológica del péptido o polipéptido sustituido resultante. En la técnica se conocen sustituciones conservadoras de aminoácidos funcionalmente similares y, por lo tanto, no es necesario describirlas exhaustivamente en la presente.

Como se usa en la presente descripción, “al menos” significa no menos que; como mínimo.

Como se usa en la presente descripción, el índice de masa corporal (BMI, por sus siglas en inglés) se refiere al peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros.

Como se usa en el presente descripción, “caquexia” se refiere a un síndrome complejo asociado con una enfermedad subyacente, causando una pérdida muscular

continua que no se revierte por completo con la suplementación nutricional. Un rango de enfermedades pueden causar caquexia, que incluye, entre otras, cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica y SIDA.

Como se usa en la presente descripción, “manejo crónico del peso” se refiere al manejo a largo plazo del peso corporal en individuos que tienen sobrepeso u obesidad. El manejo crónico del peso puede ser manejado por polipéptidos de la presente descripción. El manejo crónico del peso también puede ser controlado por polipéptidos de la presente descripción demás de cambios saludables en el estilo de vida, que incluye pero no se limita a, una dieta equilibrada y actividad física regular.

Como se usa en la presente, “enfermedad renal crónica” (CKD) se refiere a la pérdida de la función renal a lo largo del tiempo. Una persona con CKD puede verse afectada por uno o más de los siguientes signos o síntomas debido a la pérdida de la función renal: náuseas, vómitos, pérdida del apetito, fatiga, debilidad, problemas para dormir, orinar más de lo normal, calambres musculares, hinchazón de pies o tobillos, presión arterial alta o dificultad para respirar.

Como se usa en la presente descripción, “sustitución conservadora de aminoácidos” significa la

sustitución de un aminoácido con un aminoácido que tiene características similares (*p. ej.,* carga, tamaño de la cadena lateral, hidrofobicidad/hidrofilia, conformación y rigidez de la cadena principal, etc.) y que tiene un impacto mínimo en la actividad biológica del péptido o polipéptido sustituido resultante. En la técnica se conocen sustituciones conservadoras de aminoácidos funcionalmente similares y, por lo tanto, no es necesario describirlas exhaustivamente en la presente.

Como se usa en la presente descripción, "ácido graso C_{16}-C_{22}" significa un ácido carboxílico que tiene entre 16 y 22 átomos de carbono. El ácido graso C_{16}-C_{22} adecuado para usar en la presente descripción puede ser un monoácido saturado o un diácido saturado. Como se usa en la presente descripción, "saturado" significa que el ácido graso no contiene enlaces dobles o triples carbono-carbono.

Como se usa en la presente, "diabetes" o "diabetes mellitus" se refiere a un grupo de enfermedades endocrinas caracterizadas por niveles altos de azúcar en la sangre. La diabetes en la presente descripción se refiere al páncreas del cuerpo que no produce suficiente insulina, o a las células del cuerpo que se vuelven insensibles a los efectos de la hormona. La diabetes en la presente también se refiere a la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), que se caracteriza por niveles altos de azúcar en la sangre,

resistencia a la insulina y/o falta relativa de insulina. Como se usa en la presente, la diabetes también se refiere a niveles altos de azúcar en la sangre desarrollados por una mujer durante el embarazo, conocida como diabetes gestacional.

Como se usa en la presente, “dislipidemia” se refiere a niveles anormalmente altos de lípidos (grasas) en la sangre. La dislipidemia también se refiere a altos niveles de colesterol en la sangre.

Como se usa en la presente descripción, “cantidad efectiva” significa una cantidad, concentración o dosis de uno o más polipéptidos descritos en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, después de la administración de una dosis única o múltiple a un individuo que lo necesita, que proporciona un efecto deseado en tal individuo bajo diagnóstico o tratamiento. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente una cantidad efectiva mediante el uso de técnicas conocidas y mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad efectiva para una persona, se considera un número de factores que incluyen, pero no se limitan a: la especie de mamífero; su tamaño, edad, y salud general; la enfermedad o trastorno específico involucrado; el grado de o afectación de o la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del paciente individual; el polipéptido particular administrado; el modo

de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicamento concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Como se usa en la presente descripción, “duración de acción extendida” significa que la afinidad de unión y la actividad de un polipéptido continúa durante un periodo de tiempo superior al de la urocortina humana nativa, lo que permite una dosificación al menos tan infrecuente como una vez al día o incluso tres veces a la semana, dos veces a la semana o una vez a la semana. El perfil de acción en el tiempo del polipéptido puede medirse usando métodos de ensayo farmacocinéticos conocidos, tales como los que se utilizan en los ejemplos a continuación.

Como se usa en la presente, “síndrome metabólico” se refiere a un grupo de condiciones de salud que conducen a un mayor riesgo de enfermedad cardíaca y problemas relacionados. Una persona con síndrome metabólico tiene tres o más de las siguientes condiciones de salud (1) niveles altos de azúcar en la sangre, (2) niveles bajos de colesterol HDL, (3) niveles altos de triglicéridos en la sangre, (4) circunferencia grande de la cintura, y (5) presión arterial alta.

Como se usa en la presente descripción, “NASH” se refiere a la esteatohepatitis no alcohólica, *también conocida como* esteatosis hepática. “NASH” también se refiere

a la inflamación del hígado y al daño provocado por la acumulación de grasa en el hígado. “NASH” también se refiere a un subtipo de esteatosis hepática no alcohólica (“NAFLD”). En algunas modalidades, “NASH” puede ser sinónimo de “NAFLD”.

Como se usa en la presente “obesidad” se refiere a un trastorno que implica un exceso de grasa corporal que aumenta el riesgo de problemas de salud. El término “obesidad” también se refiere a un peso superior al que se considera un peso saludable para una altura determinada. El término “obesidad” también se refiere a un IMC superior a 30,0 o un IMC de 27,0 o superior (sobrepeso) con al menos una comorbilidad relacionada con el peso (por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 o dislipidemia).

Como se usa en la presente, “osteoartritis” (OA) es una forma de artritis que causa inflamación de una o más articulaciones. “Osteoartritis” puede referirse a la artritis que afecta las articulaciones de la mano, la columna vertebral, las rodillas y las caderas.

Como se usa en la presente, la “apnea obstructiva del sueño” (AOS) se refiere a un trastorno respiratorio relacionado con el sueño y se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción completa o parcial de las vías respiratorias superiores que conducen a una respiración reducida o ausente durante el sueño.

Como se usa en la presente descripción, “paciente” e “individuo” se usan indistintamente y significan un mamífero, y preferentemente un ser humano. En ciertas formas de modalidad, el paciente, preferentemente un ser humano, se caracteriza además por una enfermedad, un trastorno o una afección que se beneficiarían de la administración de un polipéptido de la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, “polipéptido” o “péptido” significa un polímero de residuos de aminoácidos. El término se aplica a polímeros que comprenden aminoácidos naturales y polímeros que comprenden uno o más aminoácidos no naturales.

Como se usa en la presente, “síndrome de ovario poliquístico” (PCOS, por sus siglas en inglés) se refiere a un trastorno endocrino en mujeres en edad reproductiva. El PCOS también se refiere a una mujer que puede tener uno o más de los siguientes síntomas: quistes en los ovarios, períodos menstruales irregulares, períodos abundantes, exceso de vello, dificultad para quedar embarazada o resistencia a la insulina.

Como se usa en la presente descripción, “individuo que lo necesita” significa un mamífero, tal como un ser humano, con una afección, una enfermedad, un trastorno o

un síntoma que requiera terapia o tratamiento, incluidos, por ejemplo, los enumerados en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, “calidad de pérdida de peso” se refiere a una disminución en la masa grasa pero preservación de la masa magra.

Como se usa en la presente, “sarcopenia” se refiere a un trastorno progresivo y generalizado del músculo esquelético que implica la pérdida acelerada de masa y función muscular.

Como se usa en la presente, “obesidad sarcopénica” se refiere a una persona que tiene tanto sarcopenia (pérdida de músculo) como obesidad. La obesidad sarcopénica también se refiere a la presencia de baja masa muscular o fuerza junto con una alta masa grasa.

Como se usa en la presente descripción, el término “identidad de secuencia” se refiere al grado de similitud entre dos secuencias. El grado de identidad de secuencia entre dos polipéptidos puede expresarse como un porcentaje, calculado de la siguiente manera:

% de identidad de secuencia = 100 % (número de aminoácidos idénticos)/(longitud de la secuencia común más corta)

Como se usa en la presente descripción, “tratar”, “tratamiento”, “para tratar” y lo similar significan controlar, enlentecer, detener o revertir la evolución o

gravedad de una afección, una enfermedad, un trastorno o un síntoma existente.

A continuación se exponen modalidades adicionales no limitantes:

1. Un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6IVTSX_{11}DX_{13}PX_{15}X_{16}X_{17}LX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}EQEX_{26}X_{27}EKX_{30}X_{31}QQAX_{35}EX_{37}X_{38}EILAQV$ (sec. con núm. de ident.:68), en donde

X_1 es Pyr, γE, o está ausente,

X_2 es G o está ausente,

X_3 es G, S, o está ausente,

X_4 es S, P, G, o está ausente,

X_5 es S, P, o está ausente,

X_6 es G, S, P, o está ausente,

X_{11} es L o αMeL,

X_{13} es V o D-Val,

X_{15} es T o I,

X_{16} es Aib o G,

X_{17} es αMeL,

X_{19} es Q o E,

X_{20} es K o I,

X_{21} es I, K, Aib, o L,

X_{22} es I o L,

X_{26} es R o K,

X_{27} es A o Q,

X_{30} es A o E,

X_{31} es R o K,

X_{35} es K o T,

X_{37} es A o N; y

X_{38} es A o T;

2. El polipéptido de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKX$_{21}$LEQERAEKARQQAKEAAEILAQV

(sec. con núm. de ident.: 69), en donde,

X_{21} es I o L,

en donde el aminoácido N-terminal es el G en X_3, y en donde el G está N-acetilado, y en donde el aminoácido C-terminal es V, y en donde el V está amidado.

3. El polipéptido, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 2 comprende además un ácido graso enlazador conjugado con el grupo épsilon-amino de la cadena lateral en la K en X_{35}, en donde la K conjugada con el ácido graso enlazador se selecciona del grupo que consiste en K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-PKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(Ahx-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(G-$(\beta A)_3$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(G-$(\beta A)_4$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-

KEKEKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(βA-S-βA-S-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-PKE-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-PKE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-PPP-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-PPPPPP-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-PEPEPE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-εK-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), y K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H).

4. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

5. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es L y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

6. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-PKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

7. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la

K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(Ahx-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

8. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

9. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

10. El polipéptido, o un farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(G-$(\beta A)_3$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

11. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(G-$(\beta A)_4$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

12. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-KEKEKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

13. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(βA-S-βA-S-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

14. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-PKE-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

15. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es L y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H).

16. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-PKE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

17. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-PPP-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

18. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-PPPPPP-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

19. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-PEPEPE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

20. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

21. El polipéptido, o la sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-εK-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

22. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

23. El polipéptido de la modalidad 2, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde X_{21} es I.

24. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 3 en donde X_{21} es I, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H).

25. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 1 que comprende:

Pyr GSPSGIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAKEAAEILAQV (sec. con núm. de ident.:70), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la que C-terminal V está amidado.

26. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 25 que comprende además un ácido graso enlazador conjugado con el grupo épsilon-amino de la cadena lateral en K en X_{35}, en donde la K conjugada con el ácido graso enlazador se selecciona del grupo que consiste en K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H) y K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H).

27. El polipéptido de la modalidad 26, en donde la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

28. El polipéptido de la modalidad 26, en donde la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H).

29. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 1 que comprende:

X_1GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LX$_{19}$KILEQERAEKARQQATEAAEILAQV (sec. con núm. de ident.:71), en donde

X_1 es γE o está ausente,

X_2 está ausente,

X_{19} es Q o E,

y en donde el aminoácido C-terminal es V en la posición X_{44}, y la V en X_{44} está amidado.

30. El polipéptido de la modalidad 29 en donde X_1 es γE y el γE en X_1 se conjuga con la G en X_3 a través de un enlace amida entre el grupo ácido γ-carboxílico de la γE y el grupo amino de la G.

31. El polipéptido de la modalidad 30 que comprende un ácido graso conjugado con el γE en la posición X_1 a través de un enlace amida entre el grupo alfa-amino del γE y el grupo ácido carboxílico del monómero de ácido (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]acético, en donde el ácido graso enlazador se selecciona del grupo que consiste en (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-K-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Dap-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H, y (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H.

32. El polipéptido de la modalidad 31 en donde el ácido graso enlazador conjugado con el γE en X_1 es (2-[2-

(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H y X_{19} es Q.

33. El polipéptido de la modalidad 31 en donde el ácido graso enlazador conjugado con el γE en X_1 es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-K-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H y X_{19} es Q.

34. El polipéptido de la modalidad 31 en donde X_1 está ausente y X_{19} es Q.

35. El polipéptido de la modalidad 31 en donde el ácido graso enlazador conjugado con el γE en X_1 es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H y X_{19} es Q.

36. El polipéptido de la modalidad 31 en donde el ácido graso enlazador conjugado con el γE en X_1 es (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Dap-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H y X_{19} es E.

37. El polipéptido de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

IVTS αMeL D D-Val P$X_{15}X_{16}$ αMeL LQIKLEQERAEKARQQAKENTEILAQV (sec. con núm. de ident.:72), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X_{15} es T o I,

X_{16} es G o Aib, y

en donde el aminoácido N-terminal es I en la posición X_7, y en donde el I en X_7 está N-acetilado, y en donde el aminoácido C-

terminal es V en la posición X_{44}, y en donde la V en X_{44} está amidado.

38. El polipéptido de la modalidad 37 comprende además un ácido graso enlazador conjugado con el grupo épsilon-amino de la cadena lateral en la K en X_{35}, en donde la K conjugada con el ácido graso enlazador se selecciona del grupo que consiste en K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE$_2$-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE$_2$-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(εK-γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(εK-γE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), K(γE$_2$-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H), y K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE$_2$-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

39. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H.

40. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

41. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE2-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

42. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

43. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

44. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K (εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

45. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(εK-γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

46. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido

graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

47. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H.

48. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

49. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

50. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(εK-γE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

51. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es Aib, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

52. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es I, X_{16} es Aib, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

53. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

54. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es T, X_{16} es G, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE_2-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

55. El polipéptido de la modalidad 38 en donde X_{15} es I, X_{16} es Aib, y la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE_2-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

56. El polipéptido de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende:

PPPIVTS αMeL DX$_{13}$PTAib αMeL LQKX$_{21}$LEQERAEKARQQAKEX$_{37}$X$_{38}$EILAQV (sec. con núm. de ident.:73), en donde,

X_{13} es V o D-Val,

X_{21} es L o Aib,

X_{37} es A o N,

X_{38} es A o T,

en donde el aminoácido N-terminal es la P en X_4 y en donde la P en X_4 está N-acetilado, y en donde el aminoácido C-terminal es V en la posición X_{44}, y en donde la V en X_{44} está amidado.

57. El polipéptido de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde,

X_1 es γE,

X_2 está ausente,

X_3 está ausente,

X_4 es G,

X_5 es P,

X_6 es S,

X_{11} es αMeL,

X_{13} es D-Val

X_{15} es I,

X_{16} es Aib,

X_{19} es Q,

X_{20} es I,

X_{21} es K,

X_{22} es L,

X_{26} es R,

X_{27} es A,

X_{30} es A,

X_{31} es R,

X_{35} es K,

X_{37} es N,

X_{38} es T,

y en donde el aminoácido C-terminal es V en la posición X_{44}, y en donde la V en X_{44} está amidado.

58. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de la modalidad 56 que comprende además un ácido graso enlazador conjugado con el grupo épsilon-amino de la cadena lateral en la K en X_{35}, en donde K conjugado con el ácido graso enlazador se selecciona del

grupo que consiste en K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H) y K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H).

59. El polipéptido de la modalidad 58 en donde X_{13} es D-Val, X_{21} es Aib, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H), X_{37} es N, y X_{38} es T.

60. El polipéptido de la modalidad 58 en donde X_{13} es D-Val, X_{21} es L, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H), X_{37} es A, y X_{38} es A.

61. El polipéptido de la modalidad 58 en donde X_{13} es V, X_{21} es L, la K en X_{35} se conjuga con el ácido graso de acuerdo con la fórmula K(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H), X_{37} es A, y X_{38} es A.

62. El polipéptido de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X_1 está ausente,

X_2 está ausente,

X_3 está ausente,

X_4 está ausente,

X_5 está ausente,

X_6 está ausente,

X_{11} es L,

X_{13} es V,

X_{15} es I,

X_{16} es G,

X_{19} es Q,

X_{20} es K,

X_{21} es L,

X_{22} es L,

X_{26} es K,

X_{27} es Q,

X_{30} es E,

X_{31} es K,

X_{35} es K,

X_{37} es N,

X_{38} es T,

en donde el aminoácido N-terminal es el I en X_7, y en donde el I en X_7 está N-metilado, y en donde el aminoácido C-terminal es V en la posición X_{44}, y en donde la V en X_{44} está amidado.

63. El polipéptido de la modalidad 62, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende además un ácido graso enlazador conjugado con el grupo épsilon-amino de la cadena lateral en la K en X_{35}, en donde la K conjugada con el ácido graso enlazador es de la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-C_{20}-OH).

64. El polipéptido de la modalidad 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X_1 está ausente,

X_2 está ausente,

X_3 está ausente,

X_4 está ausente,

X_5 está ausente,

X_6 está ausente,

X_{11} es L,

X_{13} es V,

X_{15} es I,

X_{16} es G,

X_{19} es Q,

X_{20} es K,

X_{21} es L,

X_{22} es L,

X_{26} es R,

X_{27} es A,

X_{30} es A,

X_{31} es R,

X_{35} es K,

X_{37} es A;

X_{38} es A,

en donde el aminoácido N-terminal es el I en X_7, y en donde el I en X_7 está N-metilado, y en donde el aminoácido C-terminal es V en la posición X_{44}, y en donde la V en X_{44} está amidado.

65. El polipéptido de la modalidad 64, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende además un ácido graso enlazador conjugado con el grupo épsilon-amino de la cadena lateral en la K en X_{35}, en donde la K conjugada con el ácido graso enlazador es de la fórmula K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H).

66. Un polipéptido que comprende una cualquiera de las sec. con núms. de ident.:1-52, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

67. El polipéptido de una cualquiera de las modalidades 1-66, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona de sodio, potasio, trifluoroacetato, clorhidrato, o acetato.

68. Una composición farmacéutica que comprende el polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este de una cualquiera de las modalidades 1-66 y al menos un portador, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

69. La composición farmacéutica de la modalidad 68, en donde la composición se formula para la administración oral.

70. La composición farmacéutica de la modalidad 68, en donde la composición se formula para la administración subcutánea.

71. Un método para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD), osteoartritis (OA), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO), y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), el método comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad efectiva de un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de una cualquiera de las modalidades 1 a 66.

72. El polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como lo reivindica una cualquiera de las modalidades 1 to 66 para usar en terapia.

73. Un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en una cualquiera de las modalidades 1 a 66 para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD), osteoartritis (OA), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO), y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

74. Uso de un polipéptido, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se reivindica en una cualquiera de las modalidades 1-66 en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en diabetes mellitus, obesidad, control de peso crónico, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD), osteoartritis (OA), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO), y síndrome de ovario poliquístico (PCOS).

75. Un método de tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que lo necesita, seleccionada del grupo que consiste en: diabetes mellitus, obesidad, control crónico del peso, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), dislipidemia, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica (CKD), osteoartritis (OA), apnea del sueño relacionada con la obesidad (OSA), sarcopenia, caquexia, obesidad sarcopénica (SO), y síndrome de ovario poliquístico (PCOS), que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva del polipéptido en una cualquiera de las modalidades 1-66 y una cantidad efectiva de un agente terapéutico adicional.

76. El método de tratamiento de acuerdo con la modalidad 75 en donde el agente terapéutico adicional es un agonista dual de los receptores GIP y GLP-1.

77. El método de la modalidad 76 en donde el agonista dual de los receptores GIP y GLP-1 es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:55.

78. El método de tratamiento de acuerdo con la modalidad 75 en donde el agonista terapéutico adicional es un triagonista de los receptores GIP, GLP-1, y glucagón.

79. El método de la modalidad 78 en donde el triagonista de los receptores GIP, GLP-1, y glucagón es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.: 56, la sec. con núm. de ident.: 57, o la sec. con núm. de ident.: 58, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

80. El método de tratamiento de acuerdo con la modalidad 75 en donde el agente terapéutico adicional es un agonista dual de los receptores de glucagón y GLP-1.

81. El método de la modalidad 80 en donde el agonista dual de los receptores de glucagón y GLP-1 es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.: 59, la sec. con núm. de ident.: 60, la sec. con núm. de ident.: 61, o la sec. con núm. de ident.: 62, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

82. El método de tratamiento de acuerdo con la modalidad 75 en donde el agente terapéutico adicional es un agonista selectivo para el receptor de amilina.

83. El método de la modalidad 82 en donde el agonista selectivo para el receptor de amilina es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.: 63. sec. con núm. de ident.:64, sec. con núm. de ident.:65 y sec. con núm. de ident.:66.

84. El método de tratamiento de acuerdo con la modalidad 75 en donde el agente terapéutico adicional es un agonista dual tanto de los receptores de calcitonina como de amilina.

85. El método de la modalidad 84 en donde el agonista dual tanto de los receptores de calcitonina como de amilina es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.: 67.

86. El método de tratamiento de acuerdo con la modalidad 75 en donde el agente terapéutico adicional es un agonista del receptor GLP-1.

87. El método de la modalidad 86 en donde los agonistas del receptor de GLP-1 es un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.: 79, la sec. con núm. de ident.: 80, o la sec. con núm. de ident.: 81.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación y purificación de polipéptidos que comprenden la sec. con núm. de ident.:20 y la sec. con núm. de ident.:1

Los polipéptidos que comprenden la sec. con núm. de ident.:20 y la sec. con núm. de ident.:1 se prepararon de acuerdo con las siguientes etapas. Primero, el polipéptidos que comprende la sec. con núm. de ident.:20 se sintetizó usando la química de fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc)/tert-butilo (t-Bu) en un sintetizador de péptidos múltiple de 12 canales Symphony (Protein Technologies, Inc. Tucson, AZ). Durante la síntesis en fase sólida, los recipientes de reacción de vidrio se envolvieron con cinta térmica (controlador BriskHeat: modelo SDC-120JC-A; cinta: modelo BS0051080); la temperatura de la cinta calefactora se ajustó a 60 °C para todas las reacciones excepto la eliminación del grupo protector Mtt, que procedió a temperatura ambiente.

Resina de Poliestireno LL de resina MBHA Rink (Novabiochem, sub: 0,39 meq/g, malla 100-200, cat. núm. 855045) se usó para la síntesis a una escala de 0,13 mmol. Se usó grupos protectores de cadena lateral estándar a menos que se indique lo contrario. Se usó Fmoc-Lys(Mtt)-OH para asilar la lisina. Los grupos Fmoc se eliminaron antes de cada etapa de acoplamiento (2 x 5 minutos) usando piperidina al 20 % en DMF. Todos los acoplamientos de aminoácidos se realizaron durante 30 minutos usando una relación equimolar de aminoácido Fmoc (0,3 M), diisopropilcarbodiimida (0,9 M) y oxima (0,9 M), a un exceso molar de 7,7 veces sobre la carga teórica del péptido. Se realizaron los

acoplamientos de aminoácidos de y siguientes αMeL durante 6h. Después de la síntesis de la columna vertebral, el aminoácido *N-terminal* se desprotegió y luego se mezcló con DCM durante 30 minutos y se drenó. Después, se realizó la acetilación *N-terminal*: se añadió una solución de 100 µL de anhídrido acético, 150 µL de DIPEA, y 3 ml de DMF y se mezcló durante 30 minutos. Esta etapa se repitió dos veces. A continuación se muestra un esquema del polipéptido que comprende la sec. con núm. de ident.:20, antes de la adición del grupo enlazador-ácido graso, usando los códigos de aminoácidos de una sola letra estándar con la excepción del grupo acetil *N-terminal*, residuos no codificados (αMeL y Aib) y valina amida *C* -terminal, donde se han expandido las estructuras de estas modificaciones y residuos de aminoácidos:

G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A K E A A E I L A Q

Después de la acetilación *N-terminal*, el grupo protector Mtt sobre la lisina a acilarse se eliminó selectivamente del péptido unido a resina usando seis tratamientos de 30 % de hexafluoroisopropanol (HFIP; Oakwood Chemical) en DCM (tratamiento 6 x 15 minutos). Se realizó un lavado con DMF para lavar el HFIP residual antes de la siguiente etapa.

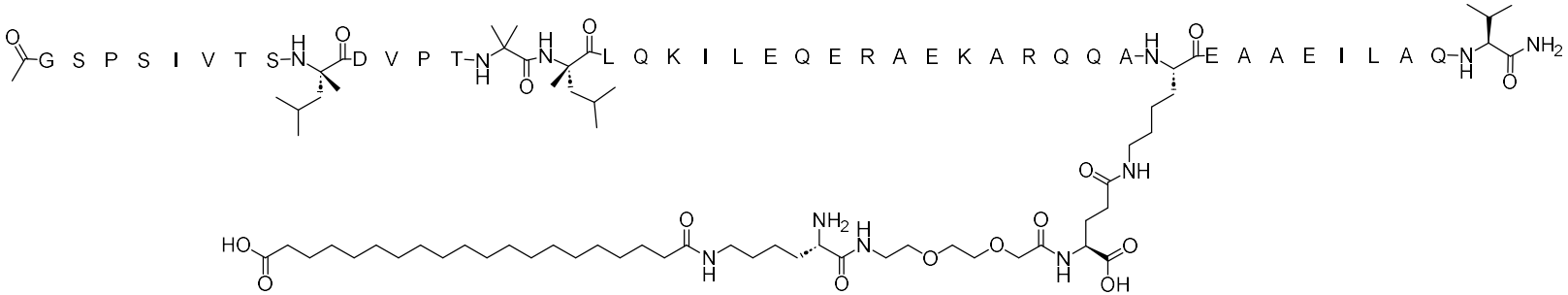
Para todos los polipéptidos acilados descritos en la presente, la unión posterior del grupo enlazador y ácido graso se logra realizando las etapas de química FmoC/TBu descritas anteriormente para lograr el orden y combinación deseados de monómeros de aminoácidos con grupos protectores estándar así como los siguientes monómeros no estándar: N^{α}-Boc-N^{ε}-Fmoc-L-Lisina (Boc-L-Lys(Fmoc)-OH, Chem-Impex Int'l Inc), ácido N^{α}-Fmoc-N^{β}-Boc-L-2,3-diaminopropiónico (Fmoc-Dap(Boc)-OH, Chem-Impex Int'l Inc), Fmoc-β-alanina (Fmoc-β-Ala-OH, Orpegen), ácido Fmoc-6-aminohexanoico (Fmoc-Ahx-OH, descrito como Fmoc-ε-Acp-OH por el proveedor Chem-Impex Int'l Inc), éster α-t-butílico del ácido Fmoc-L-glutámico (Fmoc-L-Glu-OtBu, Ark Pharm, Inc.), ácido 1-(9H-fluoren-9-il)-3-oxo-2,7,10-trioxa-4-azadodecan-12-oico (Fmoc-AEEA-OH, ChemShuttle), ácido mono-OtBu-octadecanedioico (WuXi AppTec, Shanghai, China) y ácido mono-OtBu-eicosanedioico (WuXi AppTec, Shanghai, China). Para la sec. con núm. de ident.:1, el orden fue Fmoc-Glu-OTBu, Fmoc-AEEA-OH, Boc-L-Lys (Fmoc)-OH, ácido mono-OtBU-eicosanedioico. 3 veces el

exceso de reactivos (AA equimolar: DIC: oxima) se usó para cada acoplamiento de 6 horas de duración.

Una vez que se completó la síntesis, la resina peptídica se lava con DCM y después se seca completamente al aire. La resina seca se trató con 10 ml de cóctel de escisión (ácido trifluoroacético/TFA: 1,2-etanoditiol: triisopropilsilano: agua = 89:3:3:5 v/v) durante 2 horas a temperatura ambiente. La resina se recogió por filtración y el filtrado se trató con éter de dietilo frío 4 veces (-20 °C) para precipitar el péptido crudo. La suspensión de péptido/éter se centrifugó después a 3200 RPM durante 1,5 min para formar un sedimento sólido, se decantó el sobrenadante y el sedimento sólido se trituró con éter dos veces más. El sedimento después del secado al aire se disolvió en ácido acético (5 ml) y agua (10 ml).

El péptido crudo se purifica mediante RP-HPLC en una columna Phenomenex fenilhexil (5um, 100A, 250x21,2 mm, número de parte:00G-4257-P0-AX) con un gradiente lineal usando acetonitrilo al 100 % y TFA/sistema regulador de agua al 0,05 %. La pureza del péptido se evaluó mediante RP-HPLC analítica usando una columna Waters Acuity CSH C18 (1,7um, 2,1x100 mm, Parte 186005572) y el criterio de agrupación es >90 %. Se halla que la pureza de la mezcla principal de la sec. con núm. de ident.:20 es >92,0 %. La liofilización posterior de la mezcla del producto principal final produce una sal de TFA peptídica liofilizada. El peso

molecular de la sec. con núm. de ident.: 20 se determinó por LC/MS (encontrado: $[M+3H]^{3+}$=1540,1; Calc. $[M+3H]^{3+}$=1539,1; Se encontró MW (promedio)=4617,3; Calc. MW (promedio)=4614,3). El peso molecular de la sec. con núm. de ident.: 1 se determinó por LC/MS (encontrado: $[M+3H]^{3+}$=1781,1; Calc. $[M+3H]^{3+}$=1781,4; Se encontró MW (promedio)=5340,3; Calc. MW (promedio)=5341,3). A continuación se muestra un esquema del polipéptido que comprende la sec. con núm. de ident.:1 usando los códigos de aminoácidos estándar de una sola letra con la excepción del grupo acetil *N-terminal*, residuos no codificados (αMeL y Aib), la lisina acilada en la posición 35, y valina amida *C*-terminal, donde se han expandido las estructuras de estas modificaciones y residuos de aminoácidos:


G S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

Pueden usarse procesos similares a los descritos anteriormente y conocidos por los expertos en la técnica para sintetizar la cadena principal del péptido, conjugar la fracción de ácido graso del enlazador, examinar la pureza y confirmar el peso molecular de los polipéptidos inventivos descritos en la presente. El compuesto de acuerdo con la sec. con núm. de ident.:2-19, 21, 29-44, 46-48 y 51 se preparó sustancialmente como se describe mediante los procedimientos del Ejemplo 1.

Ejemplo 2: Preparación y purificación de polipéptidos que comprenden la sec. con núm. de ident.:23 y la sec. con núm. de ident.:22

La síntesis en fase sólida se realizó de manera análoga al Ejemplo 1, excepto que en lugar de desproteger el aminoácido *N-terminal* y tratar con anhídrido acético para acetilar el *N-terminal*, el monómero ácido Boc-l-piroglutámico (Boc-l-Pyr-OH, Combi-Blocks) se acopló con condiciones estándar como se describe en el Ejemplo 1.

La secuencia con núm. de ident.:45 se preparó análogamente al Pyr N-terminal, pero con Boc-Glu-OtBu (Synthonix). Núm. ident. de secuencia: 49 y 50 se prepararon de manera análoga al Pyr N-terminal, pero con Boc-NMeI (Combi-Blocks).

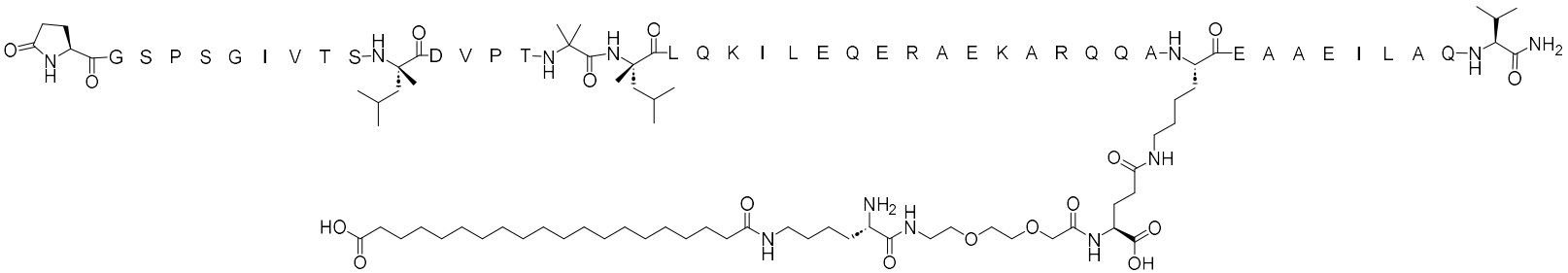
A continuación se muestra un esquema de la sec. con núm. de ident.:23 usando los códigos estándar de aminoácidos de una sola letra, con la excepción del l-Pyr-

OH *N*-terminal, los residuos no codificados (αMeL y Aib) y la amida de valina *C*-terminal, donde se han ampliado las estructuras de estas modificaciones y residuos de aminoácidos:

G S P S G I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A K E A A E I L A Q

El peso molecular de la sec. con núm. de ident.: 23 se determinó por LC/MS (encontrado: $[M+3H]^{3+}$=1582,1; Calc. $[M+3H]^{3+}$=1581,2; Se encontró MW (promedio)=4743,3; Calc. MW (promedio)=4740,5).

A continuación se muestra un esquema de la sec. con núm. de ident.:22 usando los códigos estándar de aminoácidos de una sola letra, con la excepción de l-Pyr-OH *N*-terminal, residuos no codificados (αMeL y Aib), lisina acilada en posición 35 y amida de valina *C*-terminal, donde se han ampliado las estructuras de estas modificaciones y residuos de aminoácidos:


G S P S G I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A E A A E I L A Q

El peso molecular se determina mediante LC/MS (encontrado: $[M+3H]^{3+}$=1823,4; Calc. $[M+3H]^{3+}$=1823,5; Se encontró MW (promedio)=5467,2; Calc. MW (promedio)=5467,4). El compuesto de acuerdo con la sec. con núm. de ident.:24 se preparó sustancialmente como se describe mediante los procedimientos del Ejemplo 2.

Ejemplo 3: Preparación y purificación de polipéptidos que comprenden la sec. con núm. de ident.:27 y la sec. con núm. de ident.:25

Para este y otros polipéptidos que fueron *N*-acilados con un grupo enlazador-ácido graso, *no fue apropiada la acetilación N-terminal;* la síntesis no incluyó la etapa de anhídrido acético descrita en el Ejemplo 1. Para la sec. con núm. de ident.:27, la síntesis concluyó con la eliminación del grupo protector Fmoc sobre el residuo N-terminal de *glicina.*

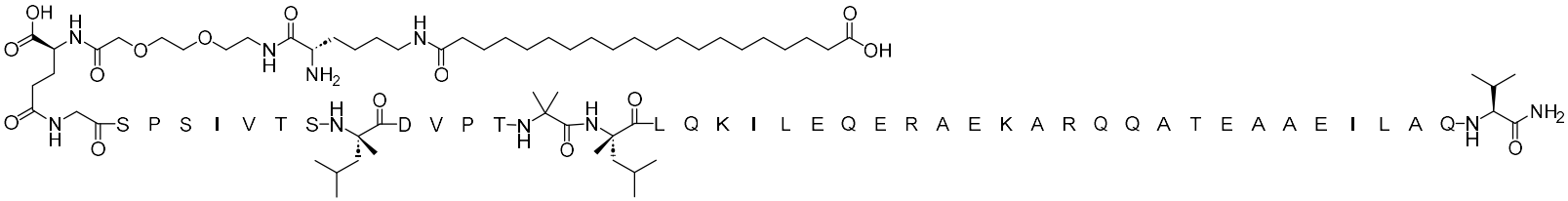
A continuación se muestra un esquema de la sec. con núm. de ident.:27 usando los códigos de aminoácidos estándar de una sola letra con la excepción de *glicina* N-terminal, residuos no codificados (αMeL y Aib) y valina amida *C*-terminal, donde se han expandido las estructuras de estas modificaciones y residuos de aminoácidos:

H2N
O
S P S I V T S
H
N
O
D V P T
N
H
H
N
O
O
L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A T E A A E I L A Q
N
H
O
NH2

El peso molecular de la sec. con núm. de ident.:27 se determinó por LC/MS (encontrado: $[M+3H]^{3+}$=1516,9; Calc. $[M+3H]^{3+}$=1516,1; Se encontró MW (promedio)=4547,7; Calc. MW (promedio)=4545,2).

Para la sec. con núm. de ident.:25 y otros polipéptidos que fueron *N-acilados* con un grupo enlazador de ácidos grasos (sec. con núm. de ident.:26, 28, 52), no se usó Fmoc-Lys(Mtt)-OH en la secuencia; la síntesis se continuó sin la etapa de desprotección HFIP al 30 % descrita en el Ejemplo 1. Para la sec. con núm. de ident.:25, después de la etapa final de desprotección Fmoc de la sec. con núm. de ident.:27, síntesis, la química FmoC/TBu se usó como se describe en el Ejemplo 1 para terminar la síntesis, con etapas de acoplamiento/desprotección Fmoc realizadas para monómeros añadidos en el siguiente orden: Fmoc-Glu-OtBu, Fmoc-AEEA-OH, Boc-L-Lys(Fmoc)-OH, ácido mono-OtBu-eicosanedioico.

A continuación se muestra un esquema de la sec. con núm. de ident.:25, usando los códigos estándar de aminoácidos de una sola letra, con la excepción de la glicina acilada *N*-terminal, los residuos no codificados (αMeL y Aib), y la amida valina *C*-terminal, donde se han ampliado las estructuras de estas modificaciones y residuos de aminoácidos:


S P S I V T S D V P T L Q K I L E Q E R A E K A R Q Q A T E A A E I L A Q

El peso molecular se determina mediante LC/MS (encontrado: $[M+3H]^{3+}$=1758,1; Calc. $[M+3H]^{3+}$=1758,4; Se encontró MW (promedio)=5271,3; Calc. MW (promedio)=5272,2). El compuesto de acuerdo con la sec. con núm. de ident.:26, 28, 52 se preparó sustancialmente como se describe mediante los procedimientos del Ejemplo 3.

Tabla 1. Se detectaron y calcularon los iones m/z $[M+3H]^{3+}$ y MW (promedio) de los polipéptidos descritos en la presente.

Sec. con núm. de ident.	**Encontrado [M+3H] 3+**	**Calc $[M+3H]^{3+}$**	**MW encontrado (promedio, g/mol)**	**Calc. MW (promedio, g/mol)**
1	1781,0	1781,4	5340,0	5341,3
2	1781,0	1781,4	5340,0	5341,2
3	1856,5	1856,8	5566,5	5567,5
4	1776,2	1776,4	5325,6	5326,3
5	1776,2	1776,4	5325,6	5326,3
6	1966,2	1966,6	5895,6	5896,9
7	1780,5	1780,4	5338,5	5338,2
8	1804,0	1804,1	5409,0	5409,3
9	1995,8	1996,0	5984,4	5985,0
10	1795,5	1795,8	5383,5	5384,3
11	1845,9	1846,2	5534,7	5535,5
12	1773,2	1772,1	5316,6	5313,2
13	1850,9	1851,2	5549,7	5550,5
14	1830,0	1830,2	5487,0	5487,5
15	1884,3	1884,6	5649,9	5650,7
16	1916,3	1916,6	5745,9	5746,7
17	1830,6	1829,8	5488,8	5486,4
18	1819,7	1818,8	5456,1	5453,4
19	1825,1	1824,2	5472,3	5469,5
20	1540,1	1539,1	4617,3	4614,3
21	1773,1	1772,4	5316,3	5313,2

22	1823,4	1823,5	5467,2	5467,4
23	1582,1	1581,2	4743,3	4740,5
24	1815,3	1814,4	5442,9	5439,4
25	1758,1	1758,4	5271,3	5272,2
26	1758,0	1758,4	5271,0	5272,2
27	1516,9	1516,1	4547,7	4545,2
28	1750,2	1749,0	5247,6	5244,1
29	1692,8	1692,6	5075,4	5074,9
30	1686,8	1687,3	5057,4	5058,8
31	1686,9	1687,3	5057,7	5058,8
32	1686,7	1687,0	5057,1	5057,9
33	1686,6	1687,0	5056,8	5057,9
34	1686,4	1687,0	5056,2	5057,9
35	1686,6	1687,0	5056,8	5057,9
36	1686,4	1687,0	5056,2	5057,9
37	1686,6	1687,0	5056,8	5057,9
38	1681,2	1681,6	5040,6	5041,8
39	1681,3	1681,6	5040,9	5041,8
40	1681,3	1681,6	5040,9	5041,8
41	1702,9	1702,0	5105,7	5102,9
42	1707,1	1706,0	5118,3	5115,0
43	1871,8	1872,8	5612,4	5613,6
44	1686,8	1687,3	5057,4	5058,8
45	1815,9	1815,4	5444,7	5443,3
46	1785,2	1784,1	5352,6	5349,2
47	1770,1	1769,1	5307,3	5304,2
48	1770,2	1769,1	5307,6	5304,2
49	1701,6	1702,3	5101,8	5103,9
50	1657,4	1658,3	4969,2	4971,8
51	1653,2	1652,3	4956,6	4953,8
52	1744,4	1744,7	5230,2	5231,1

Ejemplo 4. Evaluación de la actividad de CRHR1 y CRHR2 in vitro a través la producción intracelular de cAMP

Los receptores 1 y 2 de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (CRHR1 y CRHR2) son GPCR acoplados funcionalmente a proteínas Gs. La estimulación de estos receptores da como resultado un aumento de la producción

de AMPc intracelular, que puede detectarse mediante el uso de tecnologías estándar in vitro. La actividad in vitro de los péptidos se midió por la cantidad de cAMP formado en células humanas CRHR1 y CRHR2 sobreexpresadas.

Líneas celulares humanas que expresan CRHR1 y CRHR2

Los receptores CRHR1 y CRHR2 humanos se expresaron de manera estable en células renales embrionarias humanas (HEK293) bajo el control de un vector de expresión de pcDNA. La línea celular HEK293 se cultivó en DMEM 1X (Gibco, 93-0152DK) suplementado con 10 % de FBS, 1 mM de piruvato de sodio, 1X MEM NEAA, 1X GlutaMAX y 10 mM de HEPES. Los plásmidos de ADN CRHR1-pQCXIP humano (T7364) y CRHR2b-R2683puro humano (T16761) se transfectaron en células HEK293 usando reactivo de transfección Lipo fectAMINE 3000 (Invitrogen, L3000001). Después de 20 días de selección, se midieron los niveles de mRNA de diferentes clones para confirmar la expresión de los genes CRHR1 y CRHR2 humanos. Para determinar la función de las células CRHR sobreexpresadas, se midieron los niveles intracelulares de cAMP en respuesta a UCN1 y UCN2 humanos y se compararon con la expresión de ARNm de CRHR1 y CRHR2 en cada clon.

Las células CRHR1 humanas se cultivaron en DMEM 1X (Gibco, 93-0152DK) suplementado con 10 % de FBS, piruvato de sodio 1 mM, 1X MEM NEAA, 1X GlutaMAX, 10 mM

HEPES y 800 ug/ml G418. Las células CRHR2 humanas se cultivaron en el mismo medio (DMEM 1X, 10 % de FBS, 1 mM de piruvato de sodio, 1X MEM NEAA, 1X GlutaMAX, 10 mM de HEPES) en presencia de 0,5 ug/ml de puromicina. Las células cultivadas se cultivaron hasta 90 % de confluencia y se recolectaron. Las células se congelaron a 10x10e6/ml en una mezcla de 100 % suero bovino fetal más 7 % de DMSO y se almacenaron en nitrógeno líquido hasta su uso.

Líneas celulares nativas que expresan CRHR1 y CRHR2 humanos endógenos

Las células Y79, una línea celular de retinoblastoma humano, expresan un alto nivel de CRHR1 humano sin CRHR2 detectable. Las células A7r5, una línea celular de músculo liso aórtico de rata, sólo expresan receptor CRHR2 sin CRHR1 detectable. El gen CRHR2 de rata comparte 93 % de homología de secuencias de nucleótidos con CRHR2 humano y responde al UCN2 humano. Por lo tanto, estas dos líneas celulares nativas se usaron para la caracterización adicional de la selectividad polipeptídica.

Las células Y79 se cultivaron en un cultivo en suspensión de acuerdo con lo recomendado por ATCC en el medio que contenía RPMI (Gibco Cat núm. 11875093) y 20 % de FBS (Gibco dializado Cat núm. 26400044). Las células Y79 se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO_2. Se realizó un subcultivo retirando el sobrenadante después de la

centrifugación y suspendiendo el sedimento celular en medio fresco (Una relación de subcultivo fue 1:5). Las células A7r5 adherentes se cultivaron en matraces de cultivo tisular en DMEM con FBS al 10 %, piruvato 1 mM y HEPES 5 mM a 37ºC y 5 % CO_2. Las células Y79 y A7r5 cultivadas se recolectaron y congelaron a 10x10e6/ml en una mezcla de 100 % suero bovino fetal más 7 % de DMSO y se almacenaron en nitrógeno líquido hasta su uso.

Ensayo cAMP de CRHR1 y CRHR2 humano

El día del ensayo, las células congeladas se descongelaron y se diluyeron en regulador de ensayo (MEM libre de fenol rojo (Corning, 17-305-CV, lote núm. 32121010), 0,1 % de caseína (Sigma C4765, lote núm. SLCG2120), 5 mM HEPES pH 7,4 que contiene 0,25 mM IBMX). Se dispensaron 10 ul de células CRHR1 humanas (25000 células) o 10 ul de células CRHR2 humanas (5000 células) en cada pocillo de placas de 384 pocillos recubiertas de poli-D-lisina blanca (Corning cat núm. 354661). Se añadieron compuestos de ensayo diluidos en DMSO (200 nl/pocillo) en una serie de dilución 1:3 usando el manipulador acústico de líquidos ECHO (Beckman). La mezcla de células y compuestos de prueba se incubó a 37 ºC durante 1 hora para la placa hCRHR1, mientras que las placas CRHR2 se incubaron a temperatura ambiente durante 30 min.

La cantidad de cAMP intracelular se cuantificó usando la tecnología HTRF (Fluorescencia homogénea de resolución temporal; Cisbio) según las instrucciones del proveedor. Brevemente, 10 ul de conjugado CAMP - d2 y 10 ul de conjugado anti - CAMP - criptado en regulador de lisis se incubaron con las células tratadas a temperatura ambiente durante 60 min. La señal HTRF se detectó inmediatamente usando un lector de placas Envision (Perkin - Elmer) para calcular la relación de fluorescencia a 665 y 620 nm.

Ensayo de AMPc en Y79 humano y A7r5 de rata

Los ensayos de cAMP para las células Y79 y A7r5 se realizaron de forma similar a los ensayos de hCRHR1 y hCRHR2. Brevemente, el día del ensayo, las células congeladas se descongelaron y se diluyeron en el regulador de ensayo. Se dispensaron 10 ul de células Y79 humanas (5000 células) o 10 ul de células a7r5 de rata (5000 células) en cada pocillo de placas blancas de 384 pocillos. Se añadieron compuestos de ensayo diluidos en DMSO (200 nl/pocillo) en una serie de dilución 1:3 usando el manipulador acústico de líquidos ECHO (Beckman). La mezcla de células y compuestos de prueba se incubaron a 37 ºC durante 1 hora tanto para las células Y79 como para las células A7r5.

Análisis de datos

Los datos brutos de fluorescencia de las curvas de concentración de los péptidos de la Tabla 2 y la Tabla 3 se convirtieron en cantidad de cAMP (pmol/pocillo) usando una curva estándar de cAMP generada para cada experimento. Los valores EC50 relativos se calcularon a partir del rango superior-inferior de la curva de concentración-respuesta definida usando 10 nM de UCN2 humano como máximo para las células CRHR2 y 66 nM de UCN1 humano para las células CRHR1 y regulador solo como mínimo con un programa de ajuste de curva logística de cuatro parámetros (Genedata Screener® v12.0.4).

Resultados

Tabla 2. Comparación de los datos de actividad funcional de los receptores CRHR2 y CRHR1 humanos*

ID de secuencia	**hCRHR2 cAMP EC_{50} (pM, ± SE)**	**hCRHR1 cAMP EC_{50} (pM, ± SE)**
Sec. con núm. de ident.: 1	9,3 ± 1,1 (n=11)	>1,0e+7 (n=10)
Sec. con núm. de ident.: 2	12,3 ± 1,8 (n=8)	>1,0e+7 (n=7)
Sec. con núm. de ident.: 3	18,3 ± 2,1 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 4	20,3 ± 2,9 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 5	10,7 ± 0,8 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 6	10,1 ± 2,5 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 7	10,6 ± 1,4 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 8	11,0 ± 0,9 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 9	15,5 ± 3,3 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 10	10,1 ± 1,1 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 11	8,3 ± 1,4 (n=4)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 12	23,8 ± 1,6 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)

Sec. con núm. de ident.: 13	7,9 ± 0,3 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 14	8,3 ± 0,5 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 15	11,3 ± 0,4 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 16	12,5 ± 1,1 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 17	9,5 ± 0,9 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 18	10,9 ± 1,3 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 19	11,1 ± 0,5 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 20	15,3 ± 1,4 (n=4)	>1,0e+7 (n=4)
Sec. con núm. de ident.: 21	16,3 ± 1,3 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 22	11,3 ± 3,0 (n=8)	>1,0e+7 (n=7)
Sec. con núm. de ident.: 23	28,9 ± 1,2 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 24	21,7 ± 3,6 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 25	6,9 ± 0,5 (n=12)	>1,0e+7 (n=11)
Sec. con núm. de ident.: 26	6,9 ± 0,7 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 27	23,6 ± 2,9 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 28	12,8 ± 2,0 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 29	5,6 ± 0,4 (n=17)	>1,0e+7 (n=11)
Sec. con núm. de ident.: 30	5,7 ± 0,1 (n=4)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 31	4,5 ± 0,7 (n=4)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 32	5,4 ± 0,7 (n=5)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 33	4,6 ± 0,6 (n=5)	1,1e+6 ± 6,1e+4 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 34	4,9 ± 0,7 (n=5)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 35	5,3 ± 0,9 (n=5)	3,0e+6 ± 4,6e+5 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 36	4,4 ± 0,4 (n=6)	1,8e+6 ± 3,2e+5 (n=3/4)
Sec. con núm. de ident.: 37	5,0 ± 0,2 (n=6)	1,7e+6 ± 2,8e+5 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 38	6,3 ± 2,1 (n=4)	1,1e+6 ± 2,9e+5 (n=2)
Sec. con núm. de ident.: 39	7,3 ± 0,8 (n=4)	3,7e+6 (n=1/2)
Sec. con núm. de ident.: 40	10,3 ± 1,9 (n=4)	>1,0e+7 (n=1/2)
Sec. con núm. de ident.: 41	7,0 ± 0,9 (n=7)	3,7e+6 ± 3,1e+5 (n=6)
Sec. con núm. de ident.: 42	6,6 ± 0,8 (n=10)	2,3e+6 ± 1,9e+5, (n=9)
Sec. con núm. de ident.: 43	7,9 ± 1,3 (n=3)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 44	5,4 ± 0,5 (n=4)	>1,0e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 45	9,0 ± 3,6 (n=3)	3,7e+6 ± 5e+5 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 46	13,0 ± 1,1 (n=9)	>1,0e+7 (n=7)
Sec. con núm. de ident.: 47	17,5 ± 2,2 (n=9)	2,3e+6 ± 1,3e+5 (n=3/8)
Sec. con núm. de ident.: 48	26,7 ± 3,8 (n=10)	>1,0e+7 (n=9)

Sec. con núm. de ident.: 49	6,6 ± 0,9 (n=19)	>1,0e + 7 (n=7)
Sec. con núm. de ident.: 50	22,4 ± 3,6 (n=24)	>1,0e+7 (n=14)
Sec. con núm. de ident.: 51	8,6 ± 3,2 (n=3)	4,3e+6 ± 1,4e+5 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 52	6,6 ± 0,5 (n=3)	1,5e+6 (n=1/3)
Sec. con núm. de ident.: 53	24,5 ± 1,6 (n=124)	>1,0e+7 (n=65)
Sec. con núm. de ident.: 54	29,8 ± 2,5 (n=127)	>1,0e+7 (n=64)

Esta tabla muestra que todos los polipéptidos de la presente descripción tienen actividad específica en el receptor hCRHR2 y poca o ninguna actividad en el receptor hCRHR1.

Tabla 3. Comparación de datos de actividad funcional en células Y79 humanas y A7r5 de rata

Sec. con núm. de ident.	A7r5 cAMP EC_{50} (pM, ± SE)	Y79 cAMP EC_{50} (pM, ± SE)
Sec. con núm. de ident.: 1	157 ± 8 (n=5)	1,4e+6 ± 2,8e+5 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 2	544 ± 133 (n=2)	2,1e+6 ± 3,3e+5 (n=2)
Sec. con núm. de ident.: 22	314 ± 24 (n=5)	2,4e+6 ± 3,1e+5 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 25	112 ± 5 (n=5)	6,2e+5 ± 1,8e+5 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 29	123 ± 2 (n=4)	1,0e+6 ± 1,1e+5 (n=2)
Sec. con núm. de ident.: 46	313 ± 24 (n=4)	4,0e+6 ± 4,5e+5 (n=2)
Sec. con núm. de ident.: 47	1061 ± 176 (n=2)	7,2e+5 ± 3,0e+5 (n=2)
Sec. con núm. de ident.: 48	1156 ± 29 (n=2)	4,5e+6 ± 1,4e+5 (n=2)
Sec. con núm. de ident.: 49	137 ± 14 (n=4)	>1e+7 (n=2)
Sec. con núm. de ident.: 50	967 ± 347 (n=4)	>1e+7 (n=2)

Sec. con núm. de ident.: 53	102 ± 11 (n=5)	>1e+7 (n=3)
Sec. con núm. de ident.: 54	471 ± 85 (n=5)	6,0e+6 ± 2,6e+6 (n=3)

Similar a la selectividad de los polipéptidos observados en las células hCRHR2 sobre las células hCRHR1, los datos mostrados en esta tabla indican que todos los polipéptidos de la presente descripción demuestran una potencia significativamente mayor en las células A7r5 (receptor CRHR2) que en células Y79 (receptor CRHR1).

Ejemplo 5: Determinación del estado de asociación mediante ultracentrifugación analítica a velocidad de sedimentación (SV-AUC)

SV-AUC se realizó a 20 ℃ usando un Beckman Optima con rotor AN 60 Ti y velocidad final del rotor de 60000 rpm. Los péptidos se dializaron en 5 mM de fosfato pH 7 o 1x de solución salina regulada con fosfato (PBS) pH 7,2. Las muestras se ajustaron a la concentración deseada (0,1 mg/ml, 1 mg/ml o 10 mg/ml) usando el regulador correspondiente cuando sea necesario. Tanto las muestras como el regulador se pasaron a través de unidades de filtro centrífugo PVDF de 0,22 µm. Las muestras filtradas se cargaron en los sectores muestrales de las células; el regulador filtrado solo se cargó en el sector de referencia de las células. Como primera etapa se realizó un escaneo de longitud de onda para elegir un valor lambda (λ) adecuado

para el compuesto dado con 1-1,2 OD a la (s) concentración (es) ensayada (s); este valor estuvo generalmente entre 225 nm y 254 nm y se usó para el Análisis del Método en la siguiente etapa. El λ para cada compuesto se indica en la Tabla 1. En el Análisis del Método se usaron tanto módulos de detección de absorbancia como de interferencia. El equilibrado de temperatura se estableció como primera etapa con velocidad de rotor de 0 rpm durante 3 horas. La velocidad de sedimentación se fijó como segunda etapa con velocidad del rotor a 60000 rpm. Se realizaron 300 escaneos con frecuencia de 60 segundos o 500 recuentos de escaneo con frecuencia de 120 segundos en la longitud de onda designada. Los datos se analizaron con el software SEDFIT en donde se aplicó un modelo de distribución continuo (as); el establecimiento de los parámetros pertinentes se indica en la Tabla 4 y en la Tabla 5; Los valores del coeficiente (s) de sedimentación se reportaron en unidades Svedherg (S).

Tabla 4. Síntesis de las concentraciones, regulador, longitud de onda, coeficiente(s) de sedimentación, peso molecular, y peso (s) molecular (es) aparente (s) por compuesto.

Sec. con núm. de ident.	Concentración (mg/ml)	Amortiguador	λ (nm)	Coeficiente de sedimentación (% del total)	MW (g/mol)	Mw (SEDFIT)

54	0,1 1 10	1x PBS, pH 7,2	225	3,5 S (89 %) 0,9 S (5 %), 2,5 S (2,5 %), 3,7 S (88,5 %) 0,9 S (25,3 %), 2,9 S (12,4 %), 3,9 S (51,2 %)	5157,1	38787 Da 5608 Da, 27636 Da, 50313 Da 5654 Da, 34479 Da, 53507 Da
49	10	1x PBS, pH 7,2	252	0,9 S (33,2 %), 1,7 S (73,7 %)	5104	5103 Da, 13921 Da
50	10	1x PBS, pH 7,2	253	0,9 S (13 %), 2,1 S (72,8 %)	4971,8	5236 Da, 17851 Da
46	1	5 mM fosfato, pH 7	239	0,7 S (35,9 %), 1,4 S (62 %)	5349,3	6642 Da, 19213 Da
47	1	5 mM fosfato, pH 7	237	0,8 S (11,8 %), 1,4 S (89,3 %)	5304,3	7027 Da, 17800 Da
48	1	5 mM fosfato, pH 7	238	0,9 S (11 %), 1,5 S (87,2 %)	5304,3	7278 Da, 16252 Da
2	1	5 mM fosfato, pH 7	237	0,9 S (10 %), 1,5 S (84,6 %)	5341,3	8092 Da, 17142 Da
1	1	5 mM fosfato, pH 7	234	0,9 S (13,7 %), 1,5 S (87,5 %)	5341,3	
1	1	Fosfato 5 mM, pH 7 + 150 mM NaCl	234	1,25 S (8,9 %), 1,82 S (90,2 %)	5341,3	
22	1	5 mM fosfato, pH 7	237	0,8 S (13,3 %), 1,5 S (86,4 %)	5467,4	
22	1	Fosfato 5 mM, pH 7 + 150 mM NaCl	237	1,33 S (8,3 %), 1,82 S (90,6 %)	5467,4	
25	1	5 mM fosfato, pH 7	237	0,7 S (8,6 %), 1,4 S (87,3 %)	5272,2	
25	1	Fosfato 5 mM, pH 7 + 150 mM NaCl	237	0,7 S (2,9 %), 1,75 S (85,4 %)	5272,2	

El experimento para caracterizar un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:54 se realizó a 300 recuentos de exploración con frecuencia de 60 segundos; para todos los demás polipéptidos ensayados, los

experimentos se realizaron a 500 recuentos de escaneo con una frecuencia de 120 segundos.

Tabla 5. El ajuste de parámetros relevantes para el software SEDFIT usando un modelo de distribución continuo.

(a) Parámetros usados para la distribución continua de coeficientes de sedimentación de la sec. con núm. de ident.:54

Parámetro	Valor
Resolución	50
S mín.	0,0
S máx.	20,0
Coeficiente de fricción	1,2
valor inicial	0,00000
Ajuste de ruido RI	Sí
Ruido independiente del tiempo de ajuste	No
Menisco	5,8002
Inferior	No fijado
Nivel de confianza (relación F)	0,67000
Volumen de especificaciones parciales	0,73000
Densidad de regulador	1,00000
Viscosidad de regulador (Poise)	0,01002
Grad S desde un archivo	No
Cuadrícula de s con espaciado	No

(b) Parámetros usados para los otros polipéptidos en esta descripción.

Parámetro	Valor
Resolución	50
S mín.	0,0

S máx.	5,0
Coeficiente de fricción	1,2
valor inicial	0,00000
Ajuste de ruido RI	Sí
Ruido independiente del tiempo de ajuste	Sí
Menisco	6,1357
Inferior	No fijado
Nivel de confianza (relación F)	0,95000
Volumen de especificaciones parciales	0,73000
Densidad de regulador	1,00000
Viscosidad de regulador (Poise)	0,01002
Grad S desde un archivo	No
Cuadrícula de s con espaciado	No

El compuesto de referencia la sec. con núm. de ident.:54 tenía coeficientes de sedimentación que indicaban que los oligómeros de orden superior eran la especie principal en las tres concentraciones analizadas (0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml). En contraste, los polipéptidos de la presente descripción se midieron como un estado de autoasociación menor en comparación con la sec. con núm. de ident.:54.

Ejemplo 6. Modelo de obesidad inducida por la dieta (DIO) in vivo — administración de dosis crónica

El modelo DIO representa un estado prediabético que es obeso. Estos animales, aunque no son diabéticos, muestran resistencia a la insulina, dislipidemia y esteatosis hepática, todas ellas características del síndrome metabólico, tras ser sometidos a una dieta rica en grasas (60 % Kcal procedentes de grasas) durante 12

semanas (Surwit RS et al., Diet induced type II diabetes in C57BL/6J mice. *Diabetes* 37 (9): 1163-7 (1988)). Evaluación del cambio de peso corporal desde el inicio del estudio, cambio de masa grasa desde el inicio del estudio, cambio de masa magra desde el inicio del estudio, y glucosa en ayunas o cambio de glucosa del vehículo en el mismo estudio sustancialmente como se establece a continuación. En el caso de la sec. con núm. de ident.:55 combinada con la sec. con núm. de ident.:25, también se reporta el peso del músculo tibial anterior al final del estudio como medida de efecto sobre el peso muscular.

Ratones macho C57BL6 de 22-24 semanas de edad (con dieta rica en grasas desde las 6 semanas de edad, Jackson Laboratories 3800050; Bar Harbor, ME) se alojan 1 por jaula y se mantienen en D12492 (dieta alta en grasas al 60 % de manteca de cerdo: Research diets New Brunswick NJ) durante 2 semanas en el vivario y en un ciclo de luz normal previo al inicio del experimento. Los animales fueron asignados al azar por peso corporal a los grupos de tratamiento usando aleatorización por bloques. El día 1 del experimento se pesaron y registraron animales y alimentos. Los animales se separaron en dos grupos iguales y se inició en días separados (datos combinados) para simplificar la logística del estudio. A los animales se les administra una sola inyección subcutánea (s.c.) del tratamiento indicado en 40 mM Tris HCl pH8,0 + 50 mM D-manitol + 0,02 %

polisorbato 80 los días 1(inicio), 4, 7, 10 y 13 del experimento a un volumen de 10 ml/kg. A los animales del grupo control vehicular se les inyectó un volumen similar de esta solución. Las soluciones se mantuvieron en viales tapados estériles almacenados a 4 °C durante la duración del estudio. Cada grupo de tratamiento tiene una n de 5-6 ratones por grupo.

Peso corporal

Desde el día 1 del estudio hasta el día 14 del estudio, los animales se pesaron diariamente antes de la administración de la dosis. Estos datos se usaron para calcular el cambio de peso corporal. A los animales se les colocó en una sartén de pesajes y se permite que la balanza se estabilice. Se registró el peso.

Glucosa en ayunas

En el día 14 del estudio, los animales fueron ayunados durante la noche (aproximadamente 16-18 horas) colocándolos en una jaula limpia con una rejilla de alambre limpia sin comida pero se permitió el acceso al agua, y el día 15 los animales fueron sometidos a medición de glucosa en sangre en ayunas de la siguiente manera; se resecó la cola del animal y se recolectó una muestra de sangre y se midió la glucosa en sangre usando un medidor de glucosa Accu-Chek Aviva (Roche; Indianapolis, IN). Significancia

estadística (* =p>0,05 vs. 0 dosis; sANOVA unidireccional post hoc de Dunnett) se calculó usando el software GraphPad Prism (La Jolla, Ca).

Análisis de la composición corporal

En el día 1 de estudio y día 14 de estudio se analizó la composición corporal usando el analizador de resonancia magnética nuclear cuantitativa EchoMRI (EMR-166-s, EchoMRI; Houston Tx). Después de calibrar el analizador con una cantidad conocida de aceite de canola, los animales se colocaron en el analizador el cual mide grasa y masa no grasa (magra) en gramos. El cambio de masa se calcula restando el valor del día 14 del valor del día 1.

Pesos tibiales anteriores

El día 15 del estudio, tras el sangrado de la cola por glucosa en sangre, los animales fueron sacrificados por asfixia con CO_2 y se diseccionó el músculo anterior tibial derecho. Se recortó la fascia y los tendones de los músculos y se pesaron. Se registró peso y, en el caso del peso relativo, el peso anterior de tibial en miligramos se dividió por peso corporal en gramos.

En las tablas 6-11 continuación se muestran datos correspondientes a cada una de las mediciones anteriores. Los datos se representan como la media aritmética más o menos el error estándar de la media (SEM). Las tablas 6-9

muestran ED 50s para los parámetros enumerados de acuerdo con corresponda. La ED 50 se calculó usando la función log(agonista) vs. respuesta -- Find ECanything del software GraphPad Prism (La Jolla, Ca) con F=50 y el tope fijo a la media vehicular.

Tabla 6: Datos de respuesta a la dosis para un polipéptido que comprende la sec. con núm. de ident.:29

	0 nmol/kg (n=5)	**0,3 nmol/kg (n=6)**	**1 nmol/kg (n=6)**	**3 nmol/kg n=6**	**10 nmol/kg (n=6)**	**30 nmol/kg (n=6)**	**100 nmol/kg (n=6)**	**300 nmol/kg (n=6)**	**ED 50 (nmol/kg)**
Cambio de peso corporal (g)*	1,5 ± 0,21	0,88 ± 0,57	0,30 ± 0,36	-0,72 ± 0,38*	-5,43 ± 0,54*	-6,51 ± 0,75*	-8,12 ± 0,40*	-10,42 ± 0,65*	10,56
Cambio de masa grasa (g)	1,20 ± 0,23	1,09 ± 0,86	- 1,33, 041	-2,40 ± 0,68*	-5,76 ± 0,43*	-5,86 ± 0,93*	-7,57 ± 2,20*	-9,29 ±0,45*	6,62
Cambio de masa grasa (g)	-0,52 ± 0,46	0,43 ± 0,74	0,70 ± 0,37	1,76 ± 0,62	0,64 ± 0,39	-0,80 ± 0,63	-0,56 ± 0,82	-1,30 ± 0,55	Ambiguo
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)	129,6 ± 10,14	111,7 ± 5,04	95,78 ±3,28 *	91,67 ±3,09*	89,28 ±1,70*	92,61 ±2,50*	90,22 ±3,50*	84,67 ± 3,10*	0,35

*=p<0,05 vs. vehículo (ANOVA unidireccional, post hoc de Dunnett

Tabla 7: Datos de respuesta a la dosis para un polipéptido que comprende la sec. con núm. de ident.:1

	0 nmol/kg(n=6)	**0,3 nmol/kg (n=6)**	**1 nmol/kg (n=6)**	**3 nmol/kg (n=6)**	**10 nmol/kg (n=6)**	**30 nmol/kg (n=6)**	**100 nmol/** kg (n=6)	**300 nmol/** kg(n=6)	**ED 50 (nmol/kg)**
Cambio de peso corpor	0,85 ± 0,79	1,63 ± 0,59	-0,05 ± 0,7	-1,27 ± 0,72	-4,23 ± 0,85*	-7,05 ±0,83*	-9,60 ±0,63*	-9,50 ±0,78*	11,27

al (g)*									
Cambio de masa grasa (g)	0,44 ± 0,63	-0,23 ± 0,45	-1,69 ± 0,67	-3,02 ±0,71*	-5,56 ±0,52*	-7,19 ±0,66*	-9,20 ±0,53*	-8,97 ±0,55*	6,45
Cambio de masa grasa (g)	-0,19 ± 0,30	1,09 ±0,10*	0,86 ± 0,30	1,42 ±0,20*	1,00 ±0,46*	0,47 ± 0,24	0,15 ± 0,27	-0,62 ± 0,32	Ambiguo
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)	132,2 ±4,79	115,8 ± 5,43	97,00 ± 4,50*	90,33 ±2,89*	86,00 ± 3,96*	89,00 ±1,53*	86,40 ±5,54*	84,44 ±2,22*	0,45

*=p<0,05 vs. vehículo (ANOVA unidireccional, post hoc de Dunnett)

Tabla 8: Datos de respuesta a la dosis para un polipéptido que comprende la sec. con núm. de ident.:22

	0 nmol /kg	**0,3 nmol/kg**	**1 nmol /kg**	**3 nmol /kg**	**10 nmol/kg**	**30 nmol /kg**	**100 nmol/kg**	**300 nmol/kg**	**ED 50 (nmol/** kg)
Cambio de peso corporal (g)*	1,23 ± 0,49	0,15 ± 0,51	0,67 ± 0,34	-1,87 ±0,71*	-4,75 ±0,52*	-8,82 ±0,48*	-9,72 ±0,62*	-12,27 ±0,84*	12,50
Cambio de masa grasa (g)	0,93 ± 0,37	-0,92 ±0,35*	-0,96 ±0,35*	-2,90 ±0,51*	-5,56 ±0,45*	-8,34 ±0,31*	-8,86 ±0,52*	-10,95 ±0,50*	9,80
Cambio de masa grasa (g)	-0,96 ± 0,24	-0,03 ± 0,08	0,42 ±0,14*	0,47 ±0,21*	0,11 ±0,16*	-0,56 ± 0,29	-0,67 ± 0,12	-0,91 ± 0,35	Ambiguo
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)	162,4 ± 9,54	105,70 ± 5,74	105,20 ± 6,01	93,92 ± 2,91	93,50 ±4,89*	87,42 ± 3,17	91,58 ±2,14*	89,25 ±2,90*	0,03

*=p<0,05 vs. vehículo (ANOVA unidireccional, post hoc de Dunnett)

Tabla 9: Datos de respuesta a la dosis para un polipéptido que comprende la sec. con núm. de ident.:25

	0 nmol /kg (n=6)	**0,3 nmol /kg (n=6)**	**1 nmo l/kg (n=6)**	**3 nmol /kg (n=6)**	**10 nmol /kg (n=6)**	**30 nmol /kg (n=6)**	**100 nmol /kg (n=6)**	**300 nmol /kg(n=6)**	**ED 50 (nmol/k g)**
Cambio de peso corporal (g)*	1,78 ± 0,72	1,47 ± 1,39	-0,62 ± 0,47	0,33 ± 0,97	-5,03 ±0,68*	-6,67 ±0,53*	-9,07 ±0,76*	-10,10 ±0,74*	11,11
Cambio de masa grasa (g)	1,15 ± 0,40	0,05 ± 1,06	-2,01 ±0,49 *	-1,60 ±0,69*	-5,45 ±0,26*	-6,71 ±0,49*	-8,57 ±0,50*	-9,16 ±0,64*	8,46
Cambio de masa grasa (g)	0,04 ± 0,26	0,85 ± 0,32	0,81 ± 0,28	1,19±0 ,37	0,57 ± 0,64	0,36 ± 0,17	-0,16 ± 0,28	-0,46 ± 0,10	Ambiguo
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)	146,20 ± 13,74	113,6 ± 5,14*	105,6 0 ± 6,32*	92,67 ±2,94*	90,33 ±3,77*	90,42 ±1,70*	86,58 ±3,18*	87,08 ±2,86*	0,25

*=p<0,05 vs. vehículo (ANOVA unidireccional, post hoc de Dunnett)

Tabla 10: Datos de dosis única (30 nmol/kg) para polipéptidos que comprenden la sec. con núm. de ident.:50, sec. con núm. de ident.:41, sec. con núm. de ident.:42, sec. con núm. de ident.:45, sec. con núm. de ident.:46, sec. con núm. de ident.:47, sec. con núm. de ident.:2, y compuesto de referencia de la sec. con núm. de ident.:54.

	Sec. con núm. de ident. : 50 30 nmo l/kg	**Sec. con núm. de ident. : 41 30 nmo l/kg**	**Sec. con núm. de ident. : 42** 30 nmol /kg	**Sec. con núm. de ident. : 45 30 nmo l/kg**	**Sec. con núm. de ident. : 46 30 nmo l/kg**	**Sec. con núm. de ident. : 47** 30 nmol /kg	**Sec. con núm. de ident. :48 30 nmo l/kg**	**Sec. con núm. de ident. :2 30 nmo l/kg**	**Sec. con núm. de ident.: 54 30 nmol /kg (datos agru-pados de**

									cuatro estu-dios)
Cambio de peso corporal (g)*	-7,20 ±0,57*	-6,42 ±0,70*	-4,88 ±0,45*	-4,93 ±0,80*	-5,80 ±0,62*	-4,87 ±0,68*	-6,16 ±0,65*	-4,87 ±0,68*	-3,75 ± 0,32
Cambio de masa grasa (g)	-7,18 ±0,47*	-6,59 ±0,54*	-5,33 ±0,40*	-5,40 ±0,63*	-5,63 ±0,42*	-4,80 ±0,54*	-5,73 ±0,41*	-5,76 ±0,96*	-4,05 ± 0,22
Cambio de masa grasa (g)	-0,02 ± 0,16	0,40 ± 0,23	0,48 ± 0,13	0,56 ± 0,16	-0,19 ± 0,45	0,26 ± 0,45	-0,19 ± 0,37	-0,35 ± 0,56	0,60 ± 0,17
Glucosa en sangre en ayunas (% de reducción del vehículo)	40,16 ±3,15*	42,83 ±3,28*	29,41 ±3,43*	40,88 ±1,70*	35,44 ±1,98*	27,62 ±4,06*	32,53 ±3,35*	37,33 ±1,68*	37,01 ± 1,50

*=p<0,05 vs. vehículo de este estudio (ANOVA unidireccional, post hoc de Dunnett)

Tabla 11: Datos para una dosis única (10 nmol/kg) de un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:55 por sí mismo y en combinación con un rango de dosis de un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.:25

Sec. con núm. de ident.: 55	**0 nmol/kg**	**10 nmol/kg**	**10 nmol/kg**	**10 nmol/kg**	**10 nmol/kg**	**10 nmol/kg**	**10 nmol/kg**	**10 nmol/kg**	**10 nmol/kg**
Sec. con núm. de ident.: 25	**0 nmol/kg (n=6)**	**0 nmol/kg (n=6)**	**0,3 nmol/kg (n=6)**	**1 nmol/kg (n=6)**	**3 nmol/kg (n=6)**	**10 nmol/kg (n=6)**	**30 nmol/kg (n=6)**	**100 nmol/kg (n=6)**	**300 nmol/kg (n=6)**
Cambio de peso corporal (g)*	1,23 ± 0,49	-10,33 ±0,86*	-9,43 ±0,74*	-12,45 ±1,25*	-11,15 ±0,54*	-12,55 ±0,66*	-14,77 ±0,93*#	-16,37 ±1,36*#	-17,08 ±0,89*#
Cambio de masa grasa (g)	0,93 ± 0,37	-7,55 ±0,63*	-7,61 ±0,73*	-10,45	-9,60 ±0,49*	-11,14	-12,32	-13,36	-13,55 ±0,65*#

				±0,98 *#		±0,55 *#	±0,72 *#	±0,72 *#	
Cambio de masa grasa (g)	-0,96 ± 0,24	-2,31 ± 0,31	-1,74 ± 0,16	-1,81 ± 0,21	-1,42 ± 0,28	-1,07 ± 0,24	-2,02 ± 0,31	-2,87 ±0,65 *	-3,02 ±0,35*
Glucosa en sangre en ayunas (mg/dL)	162,4 ± 9,54	77,67 ±3,52 *	82,33 ±2,36 *	76,83 ±2,95 *	76,08 ±6,31 *	81,25 ±4,57 *	76,50 ±2,75 *	71,08 ±5,54 *	79,42 ±2,00*
Pesos tibiales absolutos (mg)	70,32 ± 2,72	55,45 ± 3,21	68,95 ± 3,90	75,88 ± 3,68#	78,32 ±5,10 #	80,72 ± 6,63#	83,23 ± 5,49#	76,22 ±6,86 #	69,72 ± 2,45
Pesos tibiales relativos (mg/g de peso corporal)	1,49 ± 0,06	1,62 ± 0,15	1,92 ± 0,12	2,33 ± 0,16* #	2,30 ±0,15 *#	2,49 ± 0,16* #	2,76 ± 0,19* #	2,63 ± 0,14* #	2,55 ±0,18*#

*=p<0,05 vs. vehículo, #=p<0,05 frente a la sec. con núm. de ident.:55 tirzepatide 10 nmol/kg (ANOVA unidireccional, post hoc de Dunnett)

Cuando los polipéptidos ensayados se inyectaron cada tres días s.c. durante 14 días consecutivos, se observaron las siguientes diferencias significativas: (1) reducción del peso corporal, (2) reducción de la masa grasa y (3) reducción de la glucosa en sangre en ayunas (4) en ausencia de cambios significativos en la masa magra. Los experimentos de respuesta a la dosis para la sec. con núm. de ident.:29, sec. con núm. de ident.:1, sec. con núm. de ident.:22 y sec. con núm. de ident.:25 demuestran una mejora en la eficacia con respecto al polipéptido anterior sec. con núm. de ident.:54 para (1) cambio de peso corporal y (2) cambio de masa grasa medido por ED 50 (Tablas 6-9). A un nivel de dosis única de 30 nmol/kg, los polipéptidos que comprenden la sec. con núm. de ident.:50, sec. con núm. de ident.:41, sec. con núm. de ident.:42, sec. con núm. de

ident.:45, sec. con núm. de ident.:46, sec. con núm. de ident.:47, sec. con núm. de ident.:48, sec. con núm. de ident.:2 también demostraron superioridad en eficacia sobre el polipéptido anterior sec. con núm. de ident.:54 para (1) cambio de peso corporal y (2) cambio de masa grasa (Tabla 10). Como se muestra en la Tabla 11, el polipéptido que comprende la sec. con núm. de ident.:25, cuando se combina a diferentes niveles de dosis con 10 nmol/kg de la sec. con núm. de ident.:55 potenció tanto la pérdida de peso corporal como la pérdida de masa grasa inducida por la sec. con núm. de ident.:55, con diferencias estadísticamente significativas a dosis tan bajas como 30 nmol/kg sec. con núm. de ident.:25 (para cambio de peso corporal total) y 1 nmol/kg sec. con núm. de ident.:25 (para cambio de masa grasa). En relación con 10 nmol/kg sec. con núm. de ident.:55 sola, el polipéptido que comprende sec. con núm. de ident.:25 también aumentó los pesos tibialis anteriores tanto relativos como absolutos cuando dosis tan bajas como 1 nmol/kg se combinaron con 10 nmol/kg de sec. con núm. de ident.:55 (Tabla 11).

Ejemplo 7: Farmacocinética

Método bioanalítico

Las concentraciones plasmáticas de los compuestos se determinaron por métodos LC/MS. Para cada ensayo, el

compuesto y un estándar interno (IS), se extrajeron de plasma 100 % de ratón, rata, cerdo, o mono (70 µl) usando [50-50] isopropanol-metanol. Tras la centrifugación se formaron dos capas distintas con el compuesto y el IS situados en la capa sobrenadante. Se transfirió una alícuota del sobrenadante (150 µl) a una placa de precipitación de proteínas Sirocco de Waters. El sobrenadante se eluyó usando un colector de presión positiva. El sobrenadante se mezcló con 100-2 agua-ácido fórmico (400 µL) en una placa SPE Sep-Pak tC18 pretratada y se eluyó a desecho. El péptido y el IS se eluyeron con [100-2] acetonitrilo-ácido fórmico (100 µl) en 2 etapas (50 µl cada etapa). La elución (40 µL) de la placa SPE se mezcló con solución diluyente (1,875 µL 5×invitrosol y 3,125 µL de ácido fórmico al 1 % en agua, 80 µL). Se cargó una muestra final (10 µl) en una columna Xselect CSH C18 IS (3,5 µm 2,1×20 mm). El efluente de la columna se dirigió a un espectrómetro de masas Thermo Fisher Scientific Orbitrap (Exploris 240) para su detección y cuantificación.

Estudios farmacocinéticos

Se administró a monos Cynomolgus macho y hembra una dosis única subcutánea o intravenosa (183 a 190 nmol/kg) del compuesto en 40 mM Tris-HCl 5 % D-manitol (pH 8) a un volumen de 0,5 ml/kg. Se recogió sangre de cada animal a las 0,5, 3, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 240, 336, 408

y 504 horas tras la dosis para la caracterización farmacocinética.

A los minicerdos macho de Yucatán se les administró una sola dosis subcutánea o dosis intravenosa (19 o 99 nmol/kg) del compuesto en Tris-HCl 40 mM 5 % D-manitol (pH 8) a un volumen de 0,01 o 0,05 ml/kg. Se recogió sangre de cada animal a las 0,083 (sólo IV), 0,5, 3, 6, 24, 48, 72, 96, 168, 240, 336, 408 y 504 horas posdosis para la caracterización farmacocinética.

Se administró a ratas macho Sprague Dawley una dosis única subcutánea (183 a 201 nmol/kg) del compuesto en 40 mM Tris-HCl 5 % D-manitol (pH 8) a un volumen de 0,5 o 2 ml/kg. Se extrajo sangre de cada animal a las 0,5, 3, 6, 24, 48, 72, 96, 120 y 168 horas tras la dosis para la caracterización farmacocinética.

Se administró a ratas macho Sprague Dawley una dosis única subcutánea (10, 30 o 100 nmol/kg) del compuesto en 40 mM Tris-HCl 5 % D-manitol (pH 8) a un volumen de 1 ml/kg. Se recogió sangre de cada animal a las 3, 6, 24, 48, 72, 96, 120 y 168 horas tras la dosis para la caracterización farmacocinética.

Se administró a ratones CD-1 macho una dosis subcutánea única (100 nmol/kg) del compuesto en Tris-HCl 40 mM 5 % D-manitol (pH 8) a un volumen de 5 ml/kg. Se recogió sangre a las 6, 24, 48, 96, 168, 240, 288 y 336 horas tras la dosis para caracterizar la farmacocinética.

Tabla 12: Parámetros farmacocinéticos individuales y medios después de una dosis subcutánea única a monos cinomolgus macho y hembra

Sec. con núm. de ident. (Dosis)	**Animal_ID**	**$T_{1/2}$**	**Tmáx**	**Cmáx**	**AUC_{0-inf}**	**CL/F**
		(h)	**(h)**	**(nmol/l)**	**(h*nmol/l)**	**(ml/h/kg)**
Sec. con núm. de ident.: 1 (187 nmol/kg)	PM214419	72,0	48	1100	221000	0,867
	PM220568	91,7	48	1260	255000	0,755
	Media	81,9	48	1180	238000	0,811
Sec. con núm. de ident.: 22 (183 nmol/kg)	PM220212	182	72	1720	387000	0,522
	PM220229	90,2	48	2280	342000	0,552
	Media	136	60	2000	365000	0,537
Sec. con núm. de ident.: 25 (190 nmol/kg)	PM220563	184	24	1540	364000	0,599
	PM220223	214	24	1680	551000	0,423
	Media	199	24	1610	458000	0,511

Abreviaturas: AUC_{0-inf} = área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL/F = depuración /biodisponibilidad, Tmáx = tiempo hasta la concentración máxima, Cmáx = concentración plasmática máxima observada, T1/2 = vida media.

Tabla 13: Parámetros farmacocinéticos individuales y medios después de una dosis intravenosa única a monos cinomolgus macho y hembra

Sec. con núm. de ident. (Dosis)	**Animal_ID**	**$T_{1/2}$**	**C_0**	**AUC_{0-inf}**	**CL**
		(h)	**(nmol/l)**	**(h*nmol/l)**	**(ml/h/kg)**
Sec. con núm. de ident.:1 (187 nmol/kg)	PM222982	91,3	4150	261000	0,717
	PM203046	91,9	5040	369000	0,507
	Media	91,6	4600	315000	0,612
Sec. con núm. de ident.: 22 (183 nmol/kg)	PM210594	83,1	4160	467000	0,392
	PM210588	113	5320	424000	0,431
	Media	98,1	4740	446000	0,412
Sec. con núm. de ident.: 25 (190 nmol/kg)	PM214424	100	3040	355000	0,534
	PM220569	126	3960	449000	0,422
	Media	113	3500	402000	0,478

Abreviaturas: ABC $_{0-inf}$= área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL = depuración, C_0= concentración plasmática estimada en el tiempo cero, $t_{1/2}$ = vida media.

Tabla 14: Parámetros farmacocinéticos individuales y medios después de una dosis subcutánea única a cerdos macho de Yucatán

Sec. con núm. de ident.: (Dosis)	**Animal_ID**	**$T_{1/2}$**	**Tmáx**	**Cmáx**	**AUC_{0-inf}**	**CL/F**
		(h)	**(h)**	**(nmol/l)**	**(h*nmol/l)**	**(ml/h/kg)**
Sec. con núm. de ident.: 29 (99 nmol/kg)	2001	166	24	497	128000	1,03
	2002	292	24	201	67500	2,06
	2003	185	168	79,6	33800	3,56
	Media	214	72	259	76400	2,22
	SD	67,9	83	215	47700	1,27
Sec. con núm. de ident.: 48 (19 nmol/kg)	1519	70,1	48	140	29300	0,653
	1523	66,8	6,0	157	35600	0,565
	Media	68,5	27	149	32500	0,609
Sec. con núm. de ident.: 2 (19 nmol/kg)	1578	70,7	6	154	24400	0,788
	1857	90,8	96	60,4	11700	1,63
	Media	80,8	51	107	18100	1,21
Sec. con núm. de ident.: 1 (19 nmol/kg)	1572	91,6	6	171	22400	0,848
	1579	60,2	6	122	13100	1,46
	Media	75,9	6	147	17800	1,15
Sec. con núm. de ident.: 22 (18 nmol/kg)	1944	79,1	24	165	23900	0,777
	1947	85,8	6,0	143	21000	0,886
	Media	82,5	15	154	22500	0,832
Sec. con núm. de ident.: 25 (19 nmol/kg)	1954	80,8	24	159	28300	0,681
	1988	70,4	24	181	26800	0,717
	Media	75,6	24	170	27600	0,699

Abreviaturas: AUC_{0-inf} = área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL/F = depuración /biodisponibilidad, Tmáx = tiempo hasta la concentración máxima, Cmáx = concentración plasmática máxima observada, T1/2 = vida media.

Tabla 15: Parámetros farmacocinéticos individuales y medios después de una dosis subcutánea única a cerdos macho de Yucatán

Compuesto (Dosis)	Animal_ID	$T_{1/2}$ (h)	C_0 (nmol/l)	AUC_{0-inf} (h*nmol/l)	CL (ml/h/kg)
Sec. con núm. de ident.: 29 (99 nmol/kg)	1001	126	2560	220000	0,448
	1002	263	2380	329000	0,299
	1003	109	2530	307000	0,321
	Media	166	2490	285000	0,356
	SD	84,4	96,4	57600	0,080
Sec. con núm. de ident.: 48 (19 nmol/kg)	1570	86,7	899	32500	0,580
	2711	89,2	987	41200	0,458
	Media	88,0	943	36900	0,519
Sec. con núm. de ident.: 2 (19 nmol/kg)	1530	95,4	809	28900	0,648
	1568	75,1	578	32800	0,571
	Media	85,3	694	30900	0,610
Sec. con núm. de ident.: 1 (19 nmol/kg)	1561	87,0	591	32100	0,583
	1565	55,9	646	20200	0,927
	Media	71,5	619	26200	0,755
Sec. con núm. de ident.: 22 (18 nmol/kg)	1933	90,1	373	22300	0,820
	1938	101	462	28300	0,646
	Media	95,6	418	25300	0,733
Sec. con núm. de ident.: 25 (19 nmol/kg)	1950	106	522	41900	0,453
	1963	86,8	545	37200	0,510
	Media	96,4	534	39600	0,482

Abreviaturas: ABC $_{0-inf}$= área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL = depuración, C_0= concentración plasmática estimada en el tiempo cero, $t_{1/2}$ = vida media.

Tabla 16: Parámetros farmacocinéticos individuales y medios después de una dosis subcutánea única a ratas Sprague Dawley macho

Compuesto (Dosis)	Animal_ID	$T_{1/2}$ (h)	Tmáx (h)	Cmáx (nmol/l)	AUC_{0-inf} (h*nmol/l)	CL/F (ml/h/kg)
Sec. con núm. de ident.: 49 (196 nmol/kg)	R0101	19,1	24	340	17100	11,5
	R0102	16,0	6	474	22400	8,76
	R0103	20,2	24	367	17300	11,4
	Media	18,4	18	394	18900	10,6
	SD	2,18	10	70,9	3000	1,55

Sec. con núm. de ident.: 50 (201 nmol/kg)	R0301	19,7	24	577	26700	7,55
	R0302	14,9	24	460	25100	8,03
	R0303	16,7	24	618	28700	7,01
	Media	17,1	24	552	26800	7,53
	SD	2,42	0,0	82,0	1800	0,510
Sec. con núm. de ident.: 29 (197 nmol/kg)	R0501	52,8	24	881	96800	2,35
	R0502	41,1	24	749	82900	2,61
	Media	47,0	24	815	89900	2,48
Sec. con núm. de ident.: 41 (196 nmol/kg)	R0101	43,8	24	467	43100	5,04
	R0102	36,5	24	645	56200	3,73
	R0103	37,7	24	539	45000	4,63
	Media	39,3	24	550	48100	4,47
	SD	3,91	0,0	89,5	7080	0,670
Sec. con núm. de ident.: 42 (196 nmol/kg)	R0301	33,2	48	399	38100	5,41
	R0302	39,1	24	559	43200	4,80
	R0303	54,2	48	460	51500	4,35
	Media	42,2	40	473	44300	4,85
	SD	10,8	14	80,7	6760	0,532

Abreviaturas: AUC_{0-inf} = área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL/F = depuración /biodisponibilidad, Tmáx = tiempo hasta la concentración máxima, Cmáx = concentración plasmática máxima observada, T1/2 = vida media.

Tabla 17: Parámetros farmacocinéticos individuales y medios después de una dosis subcutánea única a ratas Sprague Dawley macho

Compuesto (Dosis)	**Animal_ID**	**$T_{1/2}$**	**Tmáx**	**Cmáx**	**AUC_{0-inf}**	**CL/F**
		(h)	**(h)**	**(nmol/l)**	**(h*nmol/l)**	**(ml/h/kg)**
Sec. con núm. de ident.: 1 (187 nmol/kg)	R0101	37,7	24	804	53900	3,67
	R0102	38,2	24	511	41200	4,77
	R0103	31,2	24	657	51800	3,77
	Media	35,7	24	657	49000	4,07
	SD	3,91	0,0	147	6810	0,608
Sec. con núm. de ident.: 22 (183 nmol/kg)	R0301	26,2	24	783	38900	4,75
	R0302	21,8	24	439	34300	5,39
	R0303	23,5	48	527	37100	4,99
	Media	23,8	32	583	36800	5,04
	SD	2,22	14	179	2320	0,323
	R0101	14,8	24	466	23400	8,13

Sec. con núm. de ident.: 25 (190 nmol/kg)	R0102	13,9	24	475	21600	8,80
	R0103	14,5	24	582	24700	7,69
	Media	14,4	24	508	23200	8,21
	SD	0,458	0,0	64,5	1560	0,559

Abreviaturas: AUC_{0-inf} = área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL/F = depuración /biodisponibilidad, Tmáx = tiempo hasta la concentración máxima, Cmáx = concentración plasmática máxima observada, T1/2 = vida media.

Tabla 18: Parámetros farmacocinéticos individuales y medios después de una dosis intravenosa única a ratas Sprague Dawley macho

Compuesto (Dosis)	**Animal_ID**	**$T_{1/2}$**	**C_0**	**AUC_{0-inf}**	**CL**
		(h)	**(nmol/l)**	**(h*nmol/l)**	**(ml/h/kg)**
Sec. con núm. de ident.: 49 (196 nmol/kg)	R0001	21,7	2610	53100	3,69
	R0002	21,6	3110	48400	4,05
	R0003	17,8	2790	41500	4,72
	Media	20,4	2840	47700	4,15
	SD	2,22	253	5830	0,523
Sec. con núm. de ident.: 50 (201 nmol/kg)	R0201	20,3	5560	59600	3,37
	R0202	18,3	4360	74200	2,71
	R0203	19,0	5960	73900	2,72
	Media	19,2	5290	69200	2,93
	SD	1,01	833	8340	0,378
Sec. con núm. de ident.: 29 (197 nmol/kg)	R0401	41,7	6910	119000	1,66
	R0402	45,2	4840	152000	1,30
	R0403	49,6	1050	136000	1,45
	Media	45,5	4270	136000	1,47
	SD	3,96	2970	16500	0,181
Sec. con núm. de ident.: 41 (196 nmol/kg)	R0001	48,4	1350	50100	3,91
	R0002	49,8	1620	60600	3,23
	R0003	39,0	586	45500	4,31
	Media	45,7	1190	52100	3,82
	SD	5,87	536	7740	0,546
Sec. con núm. de ident.:42 (196 nmol/kg)	R0201	36,1	2760	81500	2,40
	R0202	35,8	2250	77900	2,51
	R0204	46,0	2260	82500	2,37
	Media	39,3	2420	80600	2,43
	SD	5,80	292	2420	0,074

Abreviaturas: AUC_{0-inf} = área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL/F = depuración/biodisponibilidad, C_0= concentración plasmática estimada en el tiempo cero, $T_{1/2}$ = vida media.

Tabla 19: Parámetros farmacocinéticos individuales y medios después de una dosis intravenosa única a ratas Sprague Dawley macho

Compuesto (Dosis)	**Animal_ID**	**$T_{1/2}$**	**C_0**	**AUC_{0-inf}**	**CL**
		(h)	**(nmol/l)**	**(h*nmol/l)**	**(ml/h/kg)**
Sec. con núm. de ident.: 1 (187 nmol/kg)	R0001	23,2	6950	91900	2,04
	R0003	31,0	2400	77300	2,42
	R0004	47,5	5970	111000	1,69
	Media	33,9	5110	93400	2,05
	SD	12,4	2390	16900	0,365
Sec. con núm. de ident.: 22 (183 nmol/kg)	R0201	24,7	3240	88400	2,07
	R0202	21,3	5390	79600	2,30
	R0203	22,9	5200	92300	1,98
	Media	23,0	4610	86800	2,12
	SD	1,70	1190	6510	0,165
Sec. con núm. de ident.: 25 (190 nmol/kg)	R0001	17,4	1610	41300	4,59
	R0002	16,9	3540	46900	4,04
	R0003	18,2	3610	61800	3,07
	Media	17,5	2920	50000	3,90
	SD	0,656	1140	10600	0,770

Abreviaturas: AUC_{0-inf} = área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL/F = depuración/biodisponibilidad, C_0 = concentración plasmática estimada en el tiempo cero, $T_{1/2}$ = vida media.

Tabla 20: Parámetros farmacocinéticos individuales y medios después de una sola dosis subcutánea de 10, 30 o 100 nmol/kg a ratas Sprague Dawley macho (respuesta a la dosis)

Compuesto (Dosis)	**Animal_ID**	**$T_{1/2}$**	**Tmáx**	**Cmáx**	**AUC_{0-inf}**	**CL/F**
		(h)	**(h)**	**(nmol/l)**	**(h*nmol/l)**	**(ml/h/kg)**
	R0001	26,0	24	37,7	2070	5,10

Sec. con núm. de ident.: 1 (10 nmol/kg)	R0002	41,7	24	26,4	1860	6,10
	R0003	31,1	24	38,5	2210	4,63
	Media	32,9	24	34,2	2050	5,28
	SD	8,01	0,0	6,77	176	0,751
Sec. con núm. de ident.: 1 (30 nmol/kg)	R0101	31,5	24	102	6420	4,80
	R0102	37,1	24	110	6920	4,55
	R0103	36,1	48	104	7690	4,19
	Media	34,9	32	105	7010	4,51
	SD	2,99	14	4,16	640	0,307
Sec. con núm. de ident.: 1 (100 nmol/kg)	R0201	30,8	24	348	18800	5,46
	R0202	26,0	24	332	21100	4,86
	R0203	24,6	24	321	20700	4,91
	Media	27,1	24	334	20200	5,08
	SD	3,25	0,0	13,6	1230	0,333
Sec. con núm. de ident.: 22 (10 nmol/kg)	R0301	30,4	24	49,5	2730	3,75
	R0302	23,1	24	51,3	2810	3,60
	R0303	41,5	24	48,6	3020	3,54
	Media	31,7	24	49,8	2850	3,63
	SD	9,27	0,0	1,37	150	0,108
Sec. con núm. de ident.: 22 (30 nmol/kg)	R0401	27,4	24	126	7520	4,07
	R0402	33,6	24	132	8600	3,62
	R0403	24,1	24	128	7160	4,25
	Media	28,4	24	129	7760	3,98
	SD	4,82	0,0	3,06	749	0,324
Sec. con núm. de ident.: 22 (100 nmol/kg)	R0501	28,6	24	372	26700	3,85
	R0502	25,9	24	416	26000	3,91
	R0503	30,7	24	369	26300	3,91
	Media	28,4	24	386	26300	3,89
	SD	2,41	0,0	26,3	351	0,035
Sec. con núm. de ident.: 25 (10 nmol/kg)	R0601	19,9	24	20,8	1050	9,70
	R0602	18,6	24	21,9	972	10,5
	R0603	31,5	6	26,8	1110	9,09
	Media	23,3	18	23,2	1040	9,76
	SD	7,10	10	3,19	69,2	0,707
Sec. con núm. de ident.: 25 (30 nmol/kg)	R0701	19,2	24	55,0	2640	11,4
	R0702	19,6	24	68,0	2910	10,4
	R0703	20,8	6	59,1	2960	10,2
	Media	19,9	18	60,7	2840	10,7
	SD	0,833	10	6,65	172	0,643
Sec. con núm. de ident.: 25	R0801	16,0	24	239	12500	7,99
	R0802	17,4	24	316	14000	7,15

(100 nmol/kg)	R0803	15,7	24	328	13400	7,47
	Media	16,4	24	294	13300	7,54
	SD	0,907	0,0	48,3	755	0,424

Abreviaturas: AUC_{0-inf} = área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL/F = depuración /biodisponibilidad, Tmáx = tiempo hasta la concentración máxima, Cmáx = concentración plasmática máxima observada, T1/2 = vida media.

Tabla 21: Parámetros farmacocinéticos medios tras una dosis única subcutánea de 100 nmol/kg en ratones CD-1 macho

Compuesto (Dosis)	**$T_{1/2}$** **(h)**	**Tmáx** **(h)**	**Cmáx** **(nmol/l)**	**AUC_{0-inf}** **(h*nmol/l)**	**CL/F** **(ml/h/kg)**
Sec. con núm. de ident.: 1 (100 nmol/kg)	22,8	24	327	25700	3,94
Sec. con núm. de ident.: 22 (100 nmol/kg)	25,1	24	270	15000	6,76
Sec. con núm. de ident.: 25 (100 nmol/kg)	32,5	24	366	25000	4,01

Abreviaturas: AUC_{0-inf} = área bajo la curva desde el tiempo 0 horas hasta el infinito, CL/F = depuración /biodisponibilidad, Tmáx. = tiempo hasta la concentración máxima, Cmáx. = concentración plasmática máxima observada, $T_{1/2}$ = vida media.

Conclusiones PK

A través de las diferentes especies, los perfiles farmacocinéticos soportan una semivida de eliminación prolongada y una disminución del aclaramiento en comparación con la UCN2 de tipo silvestre. Estos datos demuestran que los compuestos anteriores tienen un perfil farmacocinético adecuado para la administración una vez a la semana.

Ejemplo 8: Evaluación de riesgos de inmunogenicidad

Ensayo MAPPS (proteómica de péptidos asociados a MHC)

MAPPS perfila los péptidos presentados por MHC-II en células dendríticas humanas tratadas con moléculas analizadas. Las células CD14+, aisladas de las PBMC de donantes humanos normales, se cultivaron y diferenciaron en DC inmaduras mediante incubación con IL-4 y GM-CSF. El día 4, los medios de cultivo se reemplazó con medios recién preparados que contienen moléculas analizadas. El día 5, se añadió LPS para transformar las células en DC maduras. El día 6, las células se lisaron en amortiguador RIPA con inhibidores de proteasa. La inmunoprecipitación de los complejos MHC-II se realizó usando el anticuerpo anti-MHC-II biotinilado acoplado a perlas de estreptavidina. El complejo unido se eluyó y filtró. Los péptidos MHC-II aislados se analizaron mediante un espectrómetro de masas. Las identificaciones de péptidos se generaron por una tubería de proteómica interna usando algoritmos de búsqueda sin enzimas y una base de datos bovina/humana con secuencias de prueba adjuntas a la base de datos. Se usó un flujo de trabajo KNIME para procesar los archivos de identificación a partir de las muestras. Los péptidos identificados a partir de los artículos de prueba se alinearon con la secuencia parental de la molécula de prueba. El resultado se usó para determinar el porcentaje de donantes que muestra péptidos MHC-II de regiones de la

molécula de prueba. Los polipéptidos que comprenden las sec. con núm. de ident.:54, 49, 50, 29, 41, 45, 1, 22, 25 se probaron en el ensayo MAPPs. Los polipéptidos que comprenden las sec. con núm. de ident.: 41, 45, 25 no mostraron péptidos mostrados en los complejos MHC-II en el ensayo. Los compuestos que comprenden las sec. con núm. de ident.:54, 49, 50, 29, 1, 22 exhibieron al menos un grupo peptídico en complejos MHC-II en un subconjunto de donantes. Dependiendo de los donantes, se observaron hasta tres grupos principales, cada uno ligeramente desplazado de los demás, abarcando en conjunto los residuos 1-33.

Ensayo de proliferación de células T

Este ensayo evalúa la capacidad de los anticuerpos analizados o los péptidos analizados por MAPPS para activar los linfocitos CD4+ T mediante la inducción de la proliferación celular. Las PBMC empobrecidas en linfocitos CD8+ T se prepararon y marcaron con CFSE. Cada muestra se probó con control de medios, hemocianina de lapa californiana (KLH; control de referencia clínica positivo), anticuerpos probados o péptidos de MAPPS probados. Los cultivos se incubaron durante 7 días. El día 7, las muestras se analizaron por citometría de flujo. El análogo de referencia que comprende la sec. con núm. de ident.:54 suscitó una respuesta en cuatro de cada diez donantes,

mientras que los análogos de esta descripción no suscitaron una respuesta.

Reactividad preexistente (Formato de Ensayo ACE)

Este ensayo evalúa la presencia de anticuerpos preexistentes (ADA) frente a las moléculas analizadas en suero humano normal (NHS) sin tratamiento previo. El NHS diluido se incubaron durante la noche en una placa de Pierce estreptavidina recubierta con moléculas analizadas biotiniladas. Al día siguiente, las proteínas de unión capturadas se eluyeron con ácido, se recubren con dureza en una placa de mesoescala (MSD) y se detectan con una combinación de molécula marcada con biotina y estreptavidina marcada con rutenio. Sí había anticuerpos contra el fármaco presentes, se unirán al fármaco marcado y la señal resultante se denomina señal de Nivel 1 (expresada como electroquimioluminiscencia). Esta señal se confirmó en el Nivel 2 al añadir un exceso de molécula analizada sin marcar en la etapa de detección, lo que da como resultado la inhibición de la señal del Nivel 1. La presencia de anticuerpos contra el fármaco preexistentes se expresó como la magnitud del percentil 90.º de la inhibición de Nivel 2. El percentil 90.º de la inhibición de Nivel 2 es una herramienta estadística para evaluar la magnitud de especificidad de la reactividad de Nivel 1. Este percentil 90.º se usó para clasificar las moléculas en

términos de riesgo de ADA. El polipéptido que comprende la sec. con núm. de ident.:1 tuvo un percentil 90 de la inhibición de nivel 2 más alto que los polipéptidos que comprenden las sec. con núms. de ident.:22 y 25.

Tabla 22. Síntesis de evaluación de riesgos de inmunogenicidad

Sec. con núm. de ident.	**Ensayo MAPPS**	**Ensayo de proliferación de linfocitos T: proteína**	**Reactividad preexistente**
	>10 donantes con MHC diverso	7-10 donantes con MHC diverso	Inhibición de T2 de percentil 90 >50 donantes
54	7/10 (70 %)	4/10	ND
49	6/26 (23 %)	ND	ND
50	3/10 (30 %)	ND	ND
29	8/30 (27 %)	ND	ND
41	0/10 (0 %)	ND	ND
45	0/20 (0 %)	ND	ND
1	3/20 (15 %)	0/9	37,9 %
22	1/10 (10 %)	0/9	14,3 %
25	0/10 (0 %)	0/9	4,5 %

Abreviaturas: ACE = elución de captura ácida; ADA = anticuerpos antifármaco; CDR = región determinante de complementariedad; DC = célula dendrítica H1 = VH CDR1; H2 = VH CDR2; H3 = VH CDR3; L1 = VL CDR1; L2 = VL CDR2; Ensayo de MAPPs (proteómica de péptidos asociados a MHC): MHC = complejo mayor de histocompatibilidad; MS = espectrometría de masas; ND = sin datos; T2 = Nivel 2; TCEM = motivo de exposición de células T; VH = variable pesada; VL = variable ligera; VHFR3 = marco pesado variable 3

Los polipéptidos que comprenden las sec. con núm. de ident.:49, 50, 29. 41, 45, 1, 22, y 25 demostraron mejoras sustanciales en la inmunogenicidad con respecto a un compuesto que comprende la sec. con núm. de ident.: 54 en el ensayo MAPPs y/o el ensayo de proliferación de células T.

Secuencias

Sec. con núm. de ident.: 1

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 2

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKLLEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-(CH_2)18-CO2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 3

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-PKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 4

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(Ahx-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 5

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 6

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 7

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(G-$(βA)_3$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 8

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(G-$(βA)_4$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 9

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-KEKEKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 10

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK((βA)-S-(βA)-S-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 11

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-PKE-Ahx-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 12

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKLLEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-εK-CO-$(CH2)_{16}$-CO2H)EAAEILAQV-NH2

Sec. con núm. de ident.: 13

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-PKE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 14

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-PPP-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 15

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-PPPPPP-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 16

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-PEPEPE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 17

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 18

AC-GSPSIVTS αMEL DVPT Aib αMEL LQKILEQERAEKARQQAK (γE-εK-YE-εK-CO- (CH 2) 18-CO 2 H) EAAEILAQV-NH 2

Sec. con núm. de ident.: 19

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-εK-(2-[2-(2-Amino-ethoxy)-ethoxy]-acetyl)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 20

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAKEAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 21

Ac-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE- (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 22

Pyr-GSPSGIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 23

Pyr-GSPSGIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAKEAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 24

Pyr-GSPSGIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 25

HO_2C-$(CH_2)_{18}$-CO-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-γE-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQATEAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 26

HO_2C-$(CH_2)_{18}$-CO-K-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-γE-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQATEAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 27

GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQATEAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 28

HO_2C-$(CH_2)_{16}$-CO-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-γE-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQATEAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 29

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQ QAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 30

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 31

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK((γE)$_2$-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 32

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 33

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 34

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK(εK-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 35

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK(εK-γE-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 36

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 37

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK(γE-εK-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 38

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK(γE-γE-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 39

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK(γE-εK-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 40

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK(εK-$(γE)_2$-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 41

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PT Aib αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)$_2$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)ENTEILAQV-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 42

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PI Aib αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)$_2$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)ENTEILAQV-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 43

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK(GKEKEKE-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)ENTEILAQV-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 44

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PTG αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-(γE)$_2$-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)ENTEILAQV-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 45

γE-GPSIVTS αMeL D (D-Val) PI Aib αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)ENTEILAQV-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 46

Ac-PPPIVTS αMeL D (D-Val) PT Aib αMeL LQK Aib LEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-εK-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)ENTEILAQV-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 47

Ac-PPPIVTS αMeL D (D-Val) PT Aib αMeL LQKLLEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-εK-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)EAAEILAQV-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 48

Ac-PPPIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKLLEQERAEKARQQAK(γE-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-εK-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 49

(*N*MeI) VTSLDVPIG αMeL LQKLIEQEKQEKEKQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 50

(*N*MeI) VTSLDVPIG αMeL LQKLLEQERAEKARQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)EAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 51

Ac-IVTS αMeL D (D-Val) PI Aib αMeL LQIKLEQERAEKARQQAK((γE)$_2$-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)ENTEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 52

HO_2C-$(CH_2)_{18}$-CO-Dap-(2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-γE-GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LEKILEQERAEKARQQATEAAEILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 53

IVLSLDVPIGLLQILLEQARARAAREQATTNARILARV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 54

(*N*MeI) VLSLDVPIGLLQILLEQEKQEKEKQQAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-(γE)$_2$-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)TNAQILAQV-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 55

Y Aib EGTFTSDYSI Aib LDKIAQK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H)AFVQWLIAGGPSSGAPPPS-NH_2

Sec. con núm. de ident.: 56

Y Aib QGTFTSDYSI αMeL LDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)AQ Aib AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 57

Y Aib QGTFTSDYSI αMeL LDKK((2-[2-(2-amino-etoxi) -etoxi] -acetil)-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)AQ Aib AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 58

Y Aib QGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)AQ Aib AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 59

H Aib QGTFTSDYSKYLDEKKAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-(CH$_2$)$_{16}$-CO$_2$H)EFVEWLLEGGPSSG-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 60

H Aib QGTFTSDYSKYLDEKKAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-(γE)$_2$-CO-(CH$_2$)$_{16}$-CO$_2$H)EFVEWLLSGGPSSG-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 61

H Aib QGTFTSDYSKYLDEKKAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)EFVEWLLEGGPSSG-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 62

H Aib QGTFTSDYSKYLDEKKAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-(γE)$_2$-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)EFVEWLLSGGPSSG-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 63

γE-[CNTATC]*ATG Orn LAE αMeF LVRSSN (*N*MeN) FGPK((γE)$_2$-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)LPPTEVGSNTY-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 64

γE-[CNTATC]*ATG Orn LAE αMeF LVRSSN (*N*MeD) FGPK((γE)$_2$-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)LPPTEVGSNTY-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 65

K((γE)$_2$-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)-[CETATC]*ATG Orn LAE αMeF LVRSSN (*N*MeD) FGPILPPTEVGSNTY-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 66

K((γE)$_2$-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H)-[CETATC]*ATG Orn αMeL AEFLVRSSHNFGPILPPTEVGSNTY-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 67

Ac-ASHLSTAVLGK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-(CH$_2$)$_{18}$-CO$_2$H) LS Aib ELHKLEDYPRTDVGAESP-NH$_2$

Sec. con núm. de ident.: 68

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6$IVTSX_{11}DX_{13}P$X_{15}X_{16}X_{17}$L$X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}$EQE$X_{26}X_{27}$EK$X_{30}X_{31}$QQAX_{35}E$X_{37}X_{38}$EILAQV en donde,

X_1 es Pyr, E, γE, o está ausente,

X_2 es G o está ausente,

X_3 es G, S, o está ausente,

X_4 es S, P, G, o está ausente,

X_5 es S, P, o está ausente,

X_6 es G, S, P, o está ausente,

X_{11} es L o αMeL,

X_{13} es V o D-Val,

X_{15} es T o I,

X_{16} es Aib o G,

X_{17} es L o αMeL,

X_{19} es Q o E,

X_{20} es K o I,

X_{21} es I, K, Aib, o L,

X_{22} es I o L,

X_{26} es R o K,

X_{27} es A o Q,

X_{30} es A o E,

X_{31} es R o K,

X_{35} es K o T,

X_{37} es A o N,

X_{38} es A o T,

en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, N-acetilado o N-metilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

Sec. con núm. de ident.: 69

GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKX_{21}LEQERAEKARQQAKEAAEILAQV

en donde,

X_{21} es I o L,

en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

Sec. con núm. de ident.: 70

Pyr GSPSGIVTS αMeL DVPT Aib αMeL LQKILEQERAEKARQQAKEAAEILAQV

y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

Sec. con núm. de ident.: 71

X_1X_2GSPSIVTS αMeL DVPT Aib αMeLLX_{19}KILEQERAEKARQQATEAAEILAQV, en donde

X_1 es γE o está ausente,

X_2 está ausente,

X_{19} es Q o E,

y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

Sec. con núm. de ident.: 72

IVTS αMeL D D-Val P$X_{15}X_{16}$ αMeL LQIKLEQERAEKARQQAKENTEILAQV (sec. con núm. de ident.: 72), en donde

X_{15} es T o I,

X_{16} es G o Aib,

en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, N-acetilado o N-metilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

Sec. con núm. de ident.: 73

PPPIVTS αMeL DX_{13}PTAib αMeL LQKX_{21}LEQERAEKARQQAKE$X_{37}X_{38}$EILAQV en donde,

X_{13} es V o D-Val,

X_{21} es L o Aib,

X_{37} es A o N,

X_{38} es A o T,

en donde el aminoácido N-terminal está opcionalmente N-acilado, y en donde el aminoácido C-terminal está opcionalmente amidado.

Sec. con núm. de ident.: 74

γE-GKEKEKE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H

Sec. con núm. de ident.: 75

(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-KEKEKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H

Sec. con núm. de ident.: 76

γE-PPPPPP-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H

Sec. con núm. de ident.: 77

γE-PEPEPE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H

Sec. con núm. de ident.: 78

GKEKEKE-γE-CO-$(CH_2)_{18}$-CO_2H

Sec. con núm. de ident.: 79

H Aib EGTFTSDVSSYLEGQAAK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)$_2$-γE-CO-$(CH_2)_{16}$-CO_2H)EFIAWLVRGRG-OH

Sec. con núm. de ident.: 80

HAEGTFTSDVSSYLEGQAAK(γE-CO-$(CH_2)_{14}$-CH_3)EFIAWLVRGRG-OH

Sec. con núm. de ident.: 81

La dulaglutida es un agonista del receptor GLP-1 humano que comprende un dímero de un análogo del GLP-l fusionado en su C-terminal mediante un enlazador peptídico al N-terminal de un análogo de una porción Fc de una inmunoglobulina, y se identifica mediante el número de registro CAS 923950-08-7, que proporciona el siguiente nombre químico: 7-37-Péptido similar al glucagón I [8-glicina,22-ácido glutámico,36-glicina] (humano sintético) proteína de fusión con péptido (enlazador sintético de 16 aminoácidos) proteína de fusión con inmunoglobulina G4 (fragmento Fc humano sintético), dímero. Cada monómero de

dulaglutida tiene la secuencia de aminoácidos establecida en la sec. con núm. de ident.:81

HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGSGGGGSGGGGSAESKYGPPCPP
CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG