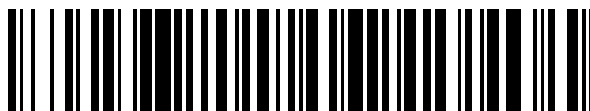


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 463**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2006 E 06801867 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.12.2014 EP 1971362**

54 Título: **Exendina para el tratamiento de la diabetes y la reducción del peso corporal**

30 Prioridad:

19.08.2005 US 709604 P
03.03.2006 US 779216 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.01.2015

73 Titular/es:

AMYLIN PHARMACEUTICALS, LLC (50.0%)
9360 Towne Centre Drive
San Diego, CA 92121, US y
ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP (50.0%)

72 Inventor/es:

FINEMAN, MARK;
MACCONELL, LEIGH y
TAYLOR, KRISTIN

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 526 463 T3

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

DESCRIPCIÓN

Exendina para el tratamiento de la diabetes y la reducción del peso corporal

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a los campos de la medicina, la salud y la nutrición. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones para su uso en el tratamiento de la diabetes y la reducción del peso corporal o la alteración de la composición corporal de un sujeto.

10 Antecedente

La obesidad es una afección que afecta a millones de americanos. Las recientes estadísticas del Centro para el Control de Enfermedades ("CDC") estiman que aproximadamente el 65 % de los americanos tienen sobrepeso o son obesos y se cree en general que este número está en aumento. Ser obeso o con sobrepeso puede aumentar sustancialmente el riesgo de morbilidad por hipertensión; dislipidemia; diabetes tipo 2; enfermedad cardíaca coronaria; ictus; enfermedad de vesícula; osteoartritis; apnea del sueño y problemas respiratorios; y cánceres endometrial, de mama, próstata y colon. Los pesos corporales más altos también se asocian con aumento en la mortalidad de cualquier causa. Además, al ser obeso o con sobrepeso puede producir que una persona tenga una imagen negativa de sí mismo.

En el ser humano, se considera que los pacientes tienen sobrepeso o son obesos si tienen un Índice de Masa Corporal (IMC) igual o mayor de 25. El IMC es una medida común que expresa la relación (o proporción) del peso respecto a la altura. Es una fórmula matemática en la que el peso corporal de la persona se divide por el cuadrado de su altura en metros (es decir, w/a^2). Los individuos con un IMC de 25 a 29,9 se consideran con sobrepeso, mientras que los individuos con un IMC de 30 o más se consideran obesos.

De acuerdo con las Instrucciones Clínicas de Identificación, Evaluación, y Tratamiento del Sobrepeso y Obesidad en Adultos del NIH, todos los adultos (con edades de 18 años o más) que tienen un IMC de 25 o más se consideran en riesgo de muerte prematura y discapacidad como consecuencia de tener sobrepeso o ser obesos. Estos riesgos para la salud aumentan aún más según aumenta la gravedad de la obesidad de un individuo.

Por estas razones, hay un interés enorme en el tratamiento de la obesidad. Las terapias existentes incluyen la dietas de referencia y el ejercicio, las calorías muy bajas en calorías, la terapia del comportamiento, la farmacoterapia que implica supresores del apetito, fármacos termogénicos, inhibidores de absorción de alimentos, dispositivos mecánicos tales como un inmovilización mandibular, banda gástrica o balones gástricos, y cirugía, tal como derivación gástrica. Jung y Chong, Clinical Endocrinology, 35:11-20 (1991); Bray, Am. J. Clin. Nutr., 55:538S-544S (1992). Sin embargo, aún son necesarios métodos adicionales para la reducción del peso y el tratamiento de la obesidad.

En general, sin embargo, mientras que es deseable la pérdida de grasa corporal, no es así con la masa magra corporal y en particular la proteína. La masa magra corporal está comprendida por músculo, órganos vitales, hueso, tejidos conjuntivos y otros no grasos del cuerpo. La masa magra corporal es en el 50-60 % por peso músculo, siendo la mayoría del músculo de músculo esquelético. La masa magra corporal es altamente activa, metabólica y fisiológicamente, y se cree que la pérdida de masa magra corporal es perjudicial para la salud de un individuo. Un aumento de la masa magra corporal ayuda a aumentar el metabolismo corporal y por tanto ayuda en la pérdida de peso y el mantenimiento de cualquier reducción de peso. Por lo tanto, durante el proceso de pérdida de peso, es deseable que se evite o minimice la pérdida de masa magra corporal.

La restricción calórica, independientemente de su forma, se asocia a menudo con catabolismo de la proteína corporal que da como resultado un balance negativo de nitrógeno y la pérdida de masa magra corporal. Se han utilizado dietas suplementadas con proteína como un medio para disminuir la pérdida de nitrógeno durante la restricción calórica. Se ha comunicado que el ayuno modificado de ahorro de proteínas es eficaz en la reducción de peso en adolescentes; sin embargo, estas dietas pueden producir solamente un ahorro moderado del nitrógeno. Lee et al., Clin. Pediatr., 31:234-236, 1992.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica grave que se define por la presencia de niveles elevados crónicamente de la glucosa en la sangre (hiperglucemia). Este estado de hiperglucemia es el resultado de una falta absoluta o relativa de la actividad de la hormona peptídica insulina. La insulina se produce y segrega por las células β del páncreas. Se ha informado de que la insulina promueve la utilización de la glucosa, la síntesis proteica, y la formación y almacenamiento de carbohidratos energéticos como el glucógeno. La glucosa se almacena en el cuerpo como glucógeno, una forma de glucosa polimerizada, que se puede reconvertir en glucosa para satisfacer las necesidades metabólicas. Bajo condiciones normales, la insulina se segrega tanto en tasas basales como en tasas aumentadas después de la estimulación por la glucosa, para mantener la homeostasis metabólica por conversión de glucosa en glucógeno.

La expresión diabetes mellitus engloba varios estados hiperglucémicos diferentes. Estos estados incluyen la diabetes Tipo I (diabetes mellitus insulino-dependiente o IDDM) y Tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente NIDDM). La hiperglucemia presente en individuos con diabetes Tipo I se asocia con niveles de insulina deficientes, reducidos o no existentes que son insuficientes para mantener los niveles de glucosa en la sangre en el intervalo fisiológico. El tratamiento de la diabetes Tipo I implica la administración de dosis de remplazo de insulina, generalmente por vía parenteral. La hiperglucemia presente en los individuos con diabetes Tipo II se asocia inicialmente con niveles normales o elevados de insulina; sin embargo, estos individuos son incapaces de mantener la homeostasis metabólica debido a un estado de resistencia a la insulina en los tejidos periféricos y el hígado, y según avanza la enfermedad, debido al deterioro progresivo de las células β pancreáticas que son responsables de la secreción de insulina. Por lo tanto, la terapia inicial de la diabetes Tipo II se puede basar en cambios de dieta y estilo de vida sumados a la terapia con agentes hipoglucemiantes orales tales como las sulfonilureas. A menudo se necesita la terapia con insulina, sin embargo, especialmente en los últimos estadios de la enfermedad, con el fin de producir algún control sobre la hiperglucemia y minimizar las complicaciones de la enfermedad.

Las exendinas son péptidos que se encuentran en la saliva del monstruo de Gila, un lagarto endógeno de Arizona, y el lagarto barbudo mejicano. La exendina-3 está presente en la saliva del *Heloderma horridum*, y la exendina-4 está presente en la saliva de *Heloderma suspectum* (Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 265:20259-62, 1990; Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 267:7402-05, 1992). Las exendinas tienen alguna similitud de secuencia con varios miembros de la familia de péptidos tipo glucagón, con la mayor similitud, del 53 %, con el GLP-1 (Goke, et al., J. Biol. Chem., 268:19650-55, 1993).

La exendina-4 es un potente agonista del receptor GLP-1 *in vitro*. El péptido también estimula la liberación de somatostatina e inhibe la liberación de gastrina en estómagos aislados (Goke, et al., J. Biol. Chem., 268:19650-55, 1993; Schepp, et al., Eur. J. Pharmacol., 69:183-91, 1994; Eissele, et al., Life Sci., 55:629-34, 1994). Se descubrió que la exendina-3 y la exendina-4 son agonistas del receptor GLP-1 en la estimulación de la producción de cAMP y la liberación de amilasa en las células acinares pancreáticas ((Malhotra, R., et al., Regulatory Peptides, 41:149-56, 1992; Raufman, et al., J. Biol. Chem., 267:21432-37, 1992; Singh, et al., Regulatory Peptides., 53:47-59, 1994). Se ha propuesto el uso de las actividades insulínótropas de la exendina-3 y exendina-4 para el tratamiento de diabetes mellitus y la prevención de la hiperglucemia (Eng, U.S. Pat. No. 5.424.286). Se ha propuesto la administración sostenida y dos veces al día (U.S. Pat. No. 6.924.264 y U.S. Pat. App. No. 20040053819).

Existe una necesidad, por lo tanto, de formulaciones para su uso en métodos para reducir el peso corporal y en particular para reducir el peso en sujetos que padecen diabetes. De particular interés son los métodos de reducción del peso corporal que conserve la masa magra corporal. Se describen en el presente documento, formulaciones para su uso en métodos que satisfacen estas necesidades.

Sumario

Se proporciona en el presente documento una formulación que comprende una exendina o un agonista análogo a la exendina, un polímero biocompatible y un azúcar para su uso en un método para tratar la diabetes en un ser humano, donde dicho método comprende:

- (a) administrar la formulación al ser humano una vez a la semana; y
- (b) administrar la formulación suficiente para mantener en el plasma una concentración mínima mantenida de la exendina o el agonista análogo de la exendina de aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos 1 mes.

En una realización, el ser humano está obeso o desea o tiene necesidad de reducir su peso corporal.

En otra realización, la concentración en el plasma mínima sostenida de la exendina o el agonista análogo de la exendina es aproximadamente de 170 pg/ml a aproximadamente 350 pg/ml.

Preferentemente, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4.

También se prefiere que el azúcar sea la sacarosa.

Se prefiere además que la formulación se administre una vez a la semana por inyección subcutánea.

En una realización, dicha diabetes es la diabetes tipo II.

También se proporciona en el presente documento el uso de una exendina o un agonista análogo de la exendina para la fabricación de un medicamento que comprende un agonista análogo de la exendina, un polímero biocompatible, y un azúcar para su uso en un método para tratar la diabetes en un ser humano, donde dicho método comprende:

- (a) administrar el medicamento al ser humano una vez a la semana; y
- (b) administrar el medicamento suficiente para mantener una concentración en el plasma mínima y sostenida de la exendina o el agonista análogo de la exendina de aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos 1 mes.

5

En una realización, el ser humano está obeso o desea o tiene necesidad de reducir su peso.

En otra realización, la concentración en el plasma mínima sostenida de la exendina o del agonista análogo de la exendina es aproximadamente de 170 pg/ml a aproximadamente 350 pg/ml.

10

Preferentemente, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4.

También se prefiere que el medicamento se administre una vez a la semana por una inyección secundaria.

15

En una realización, dicha diabetes es la diabetes tipo II.

Se proporciona en una realización, una formulación para su uso en un método para reducir el peso corporal que comprende la administración a un sujeto que necesita reducir su peso corporal, o un sujeto que desea reducir su peso corporal, una formulación que comprende una cantidad de al menos una exendina o agonista análogo de la exendina suficiente para mantener una concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de al menos aproximadamente 170 pg/ml durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En otras realizaciones, la concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es desde aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 350 pg/ml. En realizaciones adicionales, la concentración media en el plasma es al menos aproximadamente 170 pg/ml, al menos aproximadamente 175 pg/ml, al menos aproximadamente 200 pg/ml, al menos aproximadamente 225 pg/ml, al menos aproximadamente 250 pg/ml, al menos aproximadamente 300 pg/ml, al menos aproximadamente 350 pg/ml, al menos aproximadamente 400 pg/ml, al menos aproximadamente 450 pg/ml, al menos aproximadamente 500 pg/ml, al menos aproximadamente 550 pg/ml, o al menos aproximadamente 600 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media en el plasma de exendina o el agonista análogo de la es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción del peso, equivalente a la que se observa cuando se da una concentración de exendina-4. En más realizaciones, el sujeto padece diabetes o tolerancia alterada a la glucosa.

40

Otra realización se refiere a una formulación para su uso en un método para reducir el peso corporal en un sujeto que comprende la administración a un sujeto que necesita reducir el peso corporal o que desea reducir su peso corporal una cantidad de una formulación que contiene al menos una exendina o un agonista análogo de la exendina, suficiente para mantener una concentración mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de al menos aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En realizaciones adicionales, la concentración en el plasma de la al menos una exendina o agonista análogo de la exendina se mantiene mayor o igual a aproximadamente 170 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 175 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 200 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 225 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 250 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 300 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 350 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 400 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 450 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 500 pg/ml, mayor o igual a aproximadamente 550 pg/ml o mayor o igual a aproximadamente 600 pg/ml. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina está entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto terapéutico o biológico, por ejemplo, la reducción de peso, equivalente a la que se observa con una concentración determinada de exendina-4. En más realizaciones, el sujeto padece diabetes o tolerancia alterada a la glucosa.

65

- Más realizaciones se refieren a una formulación para su uso en un método para alterar la composición corporal, por ejemplo, reduciendo la relación de grasa corporal con respecto al tejido magro en un individuo que comprende la administración a un sujeto que necesita alterar la composición corporal, o que desea alterar su composición corporal, una cantidad de una formulación que contiene al menos una exendina o un agonista análogo de la exendina, suficiente para mantener o una concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de al menos aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En realizaciones adicionales, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es al menos aproximadamente de 170 pg/ml, aproximadamente de 175 pg/ml, aproximadamente de 200 pg/ml, aproximadamente de 225 pg/ml, aproximadamente de 250 pg/ml, aproximadamente de 300 pg/ml, aproximadamente de 350 pg/ml, aproximadamente de 400 pg/ml, aproximadamente de 450 pg/ml, aproximadamente de 500 pg/ml, aproximadamente de 550 pg/ml, o aproximadamente de 600 pg/ml. En otras realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina, el agonista de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, una alteración de la composición corporal, equivalente a la que se observa con una concentración determinada de exendina-4. En más realizaciones, el sujeto padece diabetes o tolerancia alterada a la glucosa.
- Realizaciones adicionales proporcionan una formulación para su uso en un método de tratamiento para la diabetes, por ejemplo tipo I, tipo II, o diabetes gestacional, en un sujeto que necesita el mismo, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de una formulación que contiene al menos una exendina o un agonista análogo de la exendina, suficiente para mantener o bien la concentración media o la mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En una realización, el sujeto que tiene necesidad del mismo también está obeso o desea o tiene necesidad de reducir su peso corporal. En realizaciones adicionales, la concentración media o mínima en el plasma de la al menos una exendina o agonista análogo de la exendina es de al menos aproximadamente 170 pg/ml, 175 pg/ml, aproximadamente 200 pg/ml, aproximadamente 225 pg/ml, aproximadamente 250 pg/ml, aproximadamente 300 pg/ml, aproximadamente 350 pg/ml, aproximadamente 400 pg/ml, aproximadamente 450 pg/ml, aproximadamente 500 pg/ml, aproximadamente 550 pg/ml, o aproximadamente 600 pg/ml. En otras realizaciones, la concentración media o mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina es entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de peso, la disminución de la glucosa en ayunas, la reducción de las excursiones posprandial de la glucosa, etc., equivalente al que se observa con una determinada concentración de exendina-4.
- Otra realización más proporciona una formulación para su uso en un método para reducir la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) en un sujeto que necesita el mismo, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de una formulación que contiene al menos una exendina o un agonista análogo de la exendina, suficiente para mantener o bien la concentración media o la mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En una realización, el sujeto que tiene necesidad del mismo también está obeso o desea o tiene necesidad de reducir su peso corporal. En realizaciones adicionales, la concentración media o mínima en el plasma de la al menos una exendina o agonista análogo de la exendina es de al menos aproximadamente 170 pg/ml, 175 pg/ml, aproximadamente 200 pg/ml, aproximadamente 225 pg/ml, aproximadamente 250 pg/ml, aproximadamente 300 pg/ml, aproximadamente 350 pg/ml, aproximadamente 400 pg/ml, aproximadamente 450 pg/ml, aproximadamente 500 pg/ml, aproximadamente 550 pg/ml, o aproximadamente 600 pg/ml. En otras realizaciones, la concentración media o mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina es entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100

- pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de HbA_{1c}, equivalente al que se observa con una determinada concentración de exendina-4.
- 5 Otra realización más proporciona una formulación o medicamento para su uso en un medio para reducir el aumento de glucosa posprandial en la sangre al compararse con la glucosa preprandial o en ayunas en la sangre en sujetos que necesitan el mismo, por ejemplo sujetos con diabetes tipo I, tipo II o gestacional, o al compararse con sujetos que no reciben los métodos, formulaciones o medicamentos descritos en el presente documento, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de una formulación o medicamento que contiene al menos una exendina o un agonista análogo de la exendina, suficiente para mantener o la concentración media o la mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En una realización, el sujeto que tiene necesidad del mismo también está obeso o desea o tiene necesidad de reducir su peso corporal. En realizaciones adicionales, la concentración media o mínima en el plasma de la al menos una exendina o agonista análogo de la exendina es de al menos aproximadamente 170 pg/ml, 175 pg/ml, aproximadamente 200 pg/ml, aproximadamente 225 pg/ml, aproximadamente 250 pg/ml, aproximadamente 300 pg/ml, aproximadamente 350 pg/ml, aproximadamente 400 pg/ml, aproximadamente 450 pg/ml, aproximadamente 500 pg/ml, aproximadamente 550 pg/ml, o aproximadamente 600 pg/ml. En otras realizaciones, la concentración media o mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina es entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de las excursiones de glucosa posprandial circulante, equivalente al que se observa con una determinada concentración de exendina-4.
- 10 Una realización más proporciona una formulación o medicamento para su uso en un método para reducir la concentración media diaria total de glucosa en la sangre en un sujeto que necesita el mismo, por ejemplo un sujeto con diabetes tipo I, tipo II, o gestacional, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de una formulación o medicamento que contiene al menos una exendina o un agonista análogo de la exendina, suficiente para mantener o la concentración media o la mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En una realización, el sujeto que tiene necesidad del mismo también está obeso o desea o tiene necesidad de reducir su peso corporal. En realizaciones adicionales, la concentración media o mínima en el plasma de la al menos una exendina o agonista análogo de la exendina es de al menos aproximadamente 170 pg/ml, 175 pg/ml, aproximadamente 200 pg/ml, aproximadamente 225 pg/ml, aproximadamente 250 pg/ml, aproximadamente 300 pg/ml, aproximadamente 350 pg/ml, aproximadamente 400 pg/ml, aproximadamente 450 pg/ml, aproximadamente 500 pg/ml, aproximadamente 550 pg/ml, o aproximadamente 600 pg/ml. En otras realizaciones, la concentración media o mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina es entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de las concentraciones medias diarias de glucosa en la sangre, equivalente al que se observa con una determinada concentración de exendina-4.
- 15 En más realizaciones, cualquiera de las concentraciones medias o mínimas en el plasma anteriores de al menos una exendina o un agonista análogo de la exendina se mantiene entre aproximadamente un mes y aproximadamente un año. En otras realizaciones, cualquiera de las concentraciones medias o sostenidas en el plasma anteriores se

mantiene durante al menos un mes, al menos aproximadamente 2 meses, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 4 meses, al menos aproximadamente 5 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 7 meses, al menos aproximadamente 8 meses, al menos aproximadamente 9 meses, al menos aproximadamente 10 meses, al menos aproximadamente 11 meses o al menos aproximadamente un año.

Las formulaciones desveladas en el presente documento se pueden administrar por cualquier medio adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, por vía intravenosa, transmucosa, intranasal, oral, intramuscular, subcutánea, transdérmica, por inhalación o por administración pulmonar. En una realización, la formulación es una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada, es decir, la formulación libera la al menos una exendina o agonista análogo de la exendina en el cuerpo durante un periodo de tiempo determinado, por ejemplo aproximadamente 1 día, aproximadamente 1 semana o aproximadamente 1 mes. En más realizaciones, la formulación se administra una vez a la semana. En realizaciones adicionales, la formulación comprende además un polímero biocompatible y un azúcar, por ejemplo, la sacarosa. En una realización particular, la formulación es una formulación de acción prolongada que contiene un 5 % (p/p) de al menos una exendina o agonista análogo de la exendina, que se administra una vez a la semana a una dosis de 2,0 mg. Se puede utilizar cualquier formulación para liberación sostenida de la exendina o el agonista análogo de la exendina, incluyendo, pero sin limitarse a las de la Patente de EE. UU. N° 6.828.303; Publicaciones de Solicitud de Patente de EE. UU. 20060084604, 20060034923, 20060034889 y 20050171503; Publicación de Solicitud de Patente Europea EP 1512395 A1; y Publicaciones de Solicitud de Patente Internacional WO2006041538, WO2006017852, WO2005041873, WO2005112633 y WO2005040195.

En más realizaciones, cualquiera de las formulaciones para su uso en métodos o medicamentos que se desvelan en el presente documento da como resultado la reducción del peso corporal del sujeto en al menos el 1 %, al menos el 5 %, al menos el 10 %, al menos el 20 %, al menos el 30 %, al menos el 40 %, o al menos el 50 %. En realizaciones adicionales, cualquiera de las formulaciones para su uso en los métodos desvelados en el presente documento da como resultado la reducción del peso corporal del sujeto en al menos aproximadamente 5 libras o 2 kg, al menos aproximadamente 10 libras o 5 kg, al menos aproximadamente 20 libras o 10 kg, al menos aproximadamente 30 libras o 15 kg, al menos aproximadamente 40 libras o 20 kg, al menos aproximadamente 50 libras o 25 kg, al menos aproximadamente 75 libras o 35 kg, al menos aproximadamente 100 libras o 50 kg, al menos aproximadamente 125 libras o 55 kg, al menos aproximadamente 150 libras o 75 kg, al menos aproximadamente 175 libras o 80 kg, o al menos aproximadamente 200 libras o 100 kg. En más realizaciones, la práctica de cada uno de los métodos desvelados en el presente documento da como resultado la reducción del peso, donde menos de aproximadamente el 40 %, menos de aproximadamente el 20 %, menos de aproximadamente el 10 %, menos de aproximadamente el 5 %, menos de aproximadamente el 2 %, menos de aproximadamente el 1 %, o del 0 % de la pérdida de peso es debido a pérdida de masa corporal media.

En otras realizaciones, se reduce la HbA_{1c} en al menos un 0,5 %, al menos un 1,0 %, al menos un 1,5 %, al menos un 2,0 %, al menos un 2,5 % o al menos un 3,0 %. En más realizaciones, se reduce la HbA_{1c} en menos de un 7,5 %, menos de un 7,0 %, menos de un 6,5 %, menos de un 6,0 %, menos de un 5,5 %, menos de un 5,0 %, menos de un 4,5 % o menos de un 4,0 %. En otra realización más, los niveles medios de glucosa posprandial no exceden de los 175 mg/dl, 170 mg/dl, 165 mg/dl, 160 mg/dl, 155 mg/dl o 150 mg/dl. En otra realización, la concentración media diaria total de glucosa en la sangre es menor de 175 mg/dl, menor de 165 mg/dl, menor de 160 mg/dl, menor de 155 mg/dl, menor de 150 mg/dl, menor de 145 mg/dl, menor de 140 mg/dl, menor de 135 mg/dl, menor de 130 mg/dl, menor de 125 mg/dl, menor de 120 mg/dl, menor de 110 mg/dl o menor de 100 mg/dl. En otra realización más, los niveles de glucosa en ayunas se reducen a menos de 200 mg/dl, menos de 190 mg/dl, menos de 180 mg/dl, menos de 170 mg/dl, menos de 160 mg/dl, menos de 150 mg/dl, menos de 140 mg/dl, menos de 130 mg/dl, menos de 120 mg/dl, menos de 110 mg/dl, menos de 100 mg/dl, menos de 90 mg/dl, o menos de 80 mg/dl.

Realizaciones adicionales mantienen que la exendina o el agonista análogo de la exendina son una o más de exendina-3, exendina-4 o un agonista análogo de la exendina. En algunas realizaciones, la exendina o el agonista análogo de la exendina no son exendina-3 o exendina-4. En más realizaciones, los agonistas análogos de la exendina son los que se describen por una cualquiera de las SEC ID N°s 3 a 22. En otras realizaciones, el sujeto tiene sobrepeso o está obeso. En algunas realizaciones, la exendina o el agonista análogo de la exendina se co-administra con uno o más agentes diabéticos orales. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a estos, metformina, una sulfonilurea (SU) una tiazolidindiona (TZD) o cualquier combinación de las mismas.

En realizaciones adicionales un sujeto que necesita la reducción del peso corporal tiene un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de aproximadamente 25, mientras que en otras realizaciones tiene un IMC igual o mayor de aproximadamente 30. En otras realizaciones el sujeto con necesidad o deseo de reducir el peso corporal padece de diabetes, resistencia a la insulina o tolerancia alterada a la glucosa, mientras que en otras realizaciones el sujeto no padece diabetes, resistencia a la insulina o tolerancia alterada a la glucosa. En cualquiera de las realizaciones desveladas en el presente documento, el sujeto puede ser un ser humano o un animal, por ejemplo, un mamífero, y en particular un animal doméstico. En otras realizaciones, el animal doméstico es un animal de compañía, tal como un perro, gato, etc., mientras que en otras realizaciones más el animal doméstico es una especie de granja, tal como ovejas, vacas, cerdos, caballos, búfalos, pollos, etc.

Una realización particular proporciona una formulación para su uso en un método para reducir el peso corporal cuyo método comprende la administración en inyecciones subcutáneas semanales a un sujeto que necesite o desee reducir su peso, una formulación de acción prolongada o liberación sostenida que comprende una cantidad de al menos un compuesto que se selecciona de entre el grupo que consiste en una exendina y un agonista análogo de la exendina, suficiente para mantener una concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de al menos 170 pg/ml durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En una realización más, la concentración media en el plasma es entre aproximadamente 170 pg/ml y aproximadamente 600 pg/ml, entre aproximadamente 200 pg/ml y aproximadamente 600 pg/ml, y entre aproximadamente 225 pg/ml y aproximadamente 600 pg/ml. En realizaciones adicionales, la concentración media en el plasma de la al menos una exendina o agonista análogo de la exendina es de al menos aproximadamente 170 pg/ml, 175 pg/ml, aproximadamente 200 pg/ml, aproximadamente 225 pg/ml, aproximadamente 250 pg/ml, aproximadamente 300 pg/ml, aproximadamente 350 pg/ml, aproximadamente 400 pg/ml, aproximadamente 450 pg/ml, aproximadamente 500 pg/ml, aproximadamente 550 pg/ml, o aproximadamente 600 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media en el plasma de exendina o del agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción del peso, equivalente a la que se observa con una determinada concentración de exendina-4.

Otra realización particular proporciona una formulación para su uso en un método para reducir el peso corporal cuyo método comprende la administración por inyecciones subcutáneas semanales a un sujeto que necesita reducir el peso corporal o que desea reducir su peso corporal una formulación de acción prolongada o de liberación sostenida que comprende una cantidad de al menos un compuesto que se selecciona de entre el grupo que consiste en una exendina o un agonista análogo de la exendina, suficiente para mantener una concentración mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de al menos 170 pg/ml durante al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En una realización más, la concentración mínima en el plasma es entre aproximadamente 170 pg/ml y aproximadamente 600 pg/ml, entre aproximadamente 200 pg/ml y aproximadamente 600 pg/ml, y entre aproximadamente 225 pg/ml y aproximadamente 600 pg/ml. En realizaciones adicionales, la concentración mínima de la al menos una exendina o agonista análogo de la exendina es al menos de aproximadamente de 170 pg/ml, aproximadamente de 175 pg/ml, aproximadamente de 200 pg/ml, aproximadamente de 225 pg/ml, aproximadamente de 250 pg/ml, aproximadamente de 300 pg/ml, aproximadamente de 350 pg/ml, aproximadamente de 400 pg/ml, aproximadamente de 450 pg/ml, aproximadamente de 500 pg/ml, aproximadamente de 550 pg/ml o aproximadamente de 600 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina, el agonista de exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto terapéutico o biológico, por ejemplo, la reducción de peso, equivalente a la que se observa con una concentración determinada de exendina-4. En más realizaciones, el sujeto padece diabetes o tolerancia alterada a la glucosa.

Además se proporciona en el presente documento el uso de una formulación que comprende una cantidad de al menos una exendina o agonista análogo de la exendina suficiente para mediar en los efectos o tratar las enfermedades y trastornos desvelados en el presente documento. También se proporciona el uso de al menos una exendina o agonista análogo de la exendina para fabricar un medicamento para mediar en los efectos o tratar las enfermedades o trastornos desvelados en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Concentraciones de exenatida en el plasma (media + DE) respecto al tiempo en sujetos que reciben exenatida LAR (N = 31). Nótese que la última inyección se administró la semana 14. En cuatro pacientes se midieron concentraciones de exenatida mucho más bajas que la media, posiblemente debido a una interferencia en el ensayo. ■ = 0,8 mg de exenatida LAR, N=16, ● = 2,0 mg de exenatida LAR, N = 15.

Figura 2. Parámetros glucémicos. (A) Concentraciones de glucosa en el plasma en ayunas a partir de la línea base con respecto al tiempo (ITT, N = 45; media ± EE). ○ = placebo LAR, N=14, línea base 184 mg/dl, ■ = 0,8 mg de exenatida LAR, N=16, línea base 186 mg/dl, ● = 2,0 mg de exenatida LAR, N = 15, línea base 167 mg/dl. (B) Perfiles de la concentración de glucosa en la sangre auto-controlados en la línea base y la semana 15

(evaluables, N = 43; media $\pm$ EE). Se midió la glucosa preprandial 15 minutos antes de cada comida, la glucosa posprandial 1,5 a 2 horas después de cada comida, y se tomó una medición de glucosa adicional a las 0300h. Las mediciones se registraron a tres días de separación de la línea base y la semana 15. $\circ$ = placebo LAR, N=12, $\blacksquare$ = 0,8 mg de exenatida LAR, N=16, $\bullet$ = 2,0 mg de exenatida LAR, N = 15. (C) Hemoglobina glucosilada (%) con respecto al tiempo (ITT, N = 45; media $\pm$ EE). $\circ$ = placebo LAR, N=14, línea base 8,6 %, $\blacksquare$ = 0,8 mg de exenatida LAR, N=16, línea base 8,6 %, $\bullet$ = 2,0 mg de exenatida LAR, N = 15, línea base 8,3 %. (D) Proporción de sujetos evaluables con una medición de hemoglobina glucosilada la semana 15 con una línea base de hemoglobina glucosilada $>7\%$ (N = 41) que alcanza una hemoglobina glucosilada $\leq 7\%$ la semana 15. * indica los resultados estadísticamente significativos (comparados con el placebo).

Figura 3. Cambio en el peso corporal a partir de la línea base con respecto al tiempo (ITT, N = 45; media $\pm$ EE). * Indica los resultados estadísticamente significativos (comparados con el placebo). $\circ$ = placebo LAR, N=14, línea base 101,2 Kg, $\blacksquare$ = 0,8 mg de exenatida LAR, N = 16, línea base 106,6 kg, $\bullet$ = 2,0 mg de exenatida LAR, N = 15, línea base 109,7 kg.

Descripción detallada

La presente divulgación se refiere a composiciones y medicamentos para su uso en métodos para reducir el peso corporal, mantener el peso corporal, reducir la ganancia de peso corporal, alterar la composición corporal, tratar la diabetes, disminuir la glucosa en ayunas, disminuir la HbA_{1c}, reducir la media diaria de glucosa en la sangre, o disminuir la glucosa posprandial en un sujeto que tiene la necesidad o desee los mismos, por la administración crónica de una exendina o un agonista análogo de la exendina. La invención contempla la administración crónica o sostenida de una cantidad eficaz de una exendina, un agonista de exendina o un agonista análogo de exendina a un sujeto para conseguir los resultados deseados como se describe en el presente documento.

La exendina o agonista análogo de la exendina administrada puede ser en forma de péptido, un pro-fármaco, o como una sal farmacéutica o sales de los mismos. El término "pro-fármaco" se refiere a un compuesto que es un precursor de un fármaco que, después de la administración, libera el fármaco *in vivo* por medio de algún proceso químico o fisiológico, por ejemplo, escisión proteolítica, o al alcanzar un ambiente con un cierto pH.

La invención desvelada puede utilizarse en cualquier individuo que necesite de tal tratamiento o en individuos que deseen la práctica de los métodos. Estos individuos pueden ser cualquier mamífero incluyendo, pero sin limitarse a seres humanos, perros, caballos, vacas, cerdos, y otros animales de valor comercial o de compañía.

En una realización, la presente solicitud proporciona formulaciones para su uso en métodos para reducir el peso en un sujeto que lo desea o que necesita los mismos, donde el método comprende la administración de una cantidad de una exendina o un agonista análogo de la exendina eficaz para producir la reducción de peso en un sujeto. En otra realización, el método comprende la administración crónica o sostenida de una cantidad de una exendina o un agonista análogo de la exendina eficaz para producir la reducción de peso en el sujeto. En otra realización más, la reducción de peso es debida a una reducción de la grasa corporal o tejido adiposo sin una reducción correspondiente en la masa magra corporal o la masa muscular. En otra realización más, la reducción del peso corporal debido a la pérdida de la grasa corporal es mayor que la reducción de peso debido a la pérdida de masa magra corporal o masa muscular. En una realización, la reducción en la grasa corporal comparada con el tejido magro o músculo se basa en una base de peso absoluto mientras que en otra realización se basa en una base porcentual de pérdida de peso. En una realización, la pérdida de grasa visceral es mayor que la pérdida de grasa no visceral. En otra realización, la pérdida de grasa no visceral es mayor que la pérdida de grasa visceral. En otra realización más la aplicación proporciona métodos para alterar la composición corporal, por ejemplo, reduciendo la proporción de grasa con respecto a tejido magro, reducción del porcentaje de grasa corporal, o aumento del porcentaje de tejido magro en un individuo.

Como se utiliza en el presente documento, "reducción de peso" se refiere a un descenso en el peso corporal del sujeto. En una realización, el descenso del peso corporal es el resultado de un descenso con preferencia de la grasa corporal del sujeto. En una realización, la pérdida de grasa visceral es mayor que la pérdida de grasa no visceral. En otra realización, la pérdida de grasa no visceral es mayor que la pérdida de grasa visceral. Aunque la invención no depende de cualquier reducción particular de peso del sujeto, los métodos descritos en el presente documento, reducirán, en varias realizaciones, el peso del sujeto en al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 2 %, al menos aproximadamente un 3 %, al menos aproximadamente un 4 %, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 15 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, o al menos aproximadamente un 70 % en comparación con el peso del sujeto antes del inicio de los métodos desvelados en el presente documento. En varias realizaciones, la reducción de peso se produce durante un periodo de aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, aproximadamente 3 semanas, aproximadamente 1 mes, aproximadamente 2 meses, aproximadamente 3 meses, aproximadamente 4 meses, aproximadamente 5 meses, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, aproximadamente 1 año o más. En otras realizaciones, el sujeto puede perder aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5,

aproximadamente 5, aproximadamente 7,5, aproximadamente 10, aproximadamente 12,5, aproximadamente 15, aproximadamente 17,5, aproximadamente 20, aproximadamente 22,5, aproximadamente 25 aproximadamente 50, aproximadamente 62,5, aproximadamente 75, aproximadamente 87,5, aproximadamente 100 o más kilos. La reducción de peso se puede medir utilizando cualquier medio reproducible o medición. En una realización, la reducción de peso se puede medir calculando el índice de masa corporal de un sujeto y comparándolo con el IMC del sujeto durante un periodo de tiempo. El índice de masa corporal se puede calcular utilizando cualquier método adecuado, por ejemplo utilizando un nomograma o un dispositivo similar.

En algunas realizaciones, la exendina o agonistas análogos de la exendina se dan en administración crónica. Como se utiliza en el presente documento, “administración crónica” se refiere a la administración del agente(s) en modo continuo al contrario que con el modo agudo, de forma que se mantenga la concentración necesaria en el plasma, para obtener el efecto terapéutico deseado (actividad) durante un periodo de tiempo largo. En un aspecto, “administración crónica” se refiere a la administración de la exendina o el agonista de exendina en un modo continuo, de forma que se mantiene una concentración en el plasma en o sobre la cantidad terapéuticamente eficaz o deseada. En una realización, tal administración crónica mantiene una concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de al menos aproximadamente 170 pg/ml, al menos aproximadamente 175 pg/ml, al menos aproximadamente 200 pg/ml, al menos aproximadamente 225 pg/ml, al menos aproximadamente 250 pg/ml, al menos aproximadamente 300 pg/ml, al menos aproximadamente 350 pg/ml, al menos aproximadamente 400 pg/ml, al menos aproximadamente 450 pg/ml, al menos aproximadamente 500 pg/ml, al menos aproximadamente 550 pg/ml o al menos aproximadamente 600 pg/ml durante un periodo de tiempo largo. En otras realizaciones, la concentración media de la exendina o el agonista análogo de la exendina está entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la media de concentración media en el plasma de la exendina, agonista de exendina o agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de peso, la disminución de la glucosa, la alteración de la composición corporal, etc., equivalente al que se observa con una concentración determinada de exendina-4.

En otra realización tal administración crónica mantiene una concentración mínima en el plasma de exendina o agonista análogo de la exendina de, o por encima de, aproximadamente 170 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 175 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 200 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 225 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 250 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 300 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 350 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 400 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 450 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 500 pg/ml, de, o por encima de, aproximadamente 550 pg/ml o de, o por encima de, aproximadamente 600 pg/ml durante un periodo de tiempo largo. En otras realizaciones, la concentración mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina son entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración mínima en el plasma de la exendina o agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de peso, disminución de la glucosa, alteración de la composición corporal, etc., equivalente al observado con una determinada concentración de exendina-4.

En otra realización, la administración crónica mantiene la concentración plasmática de la exendina o el agonista análogo de la exendina durante al menos aproximadamente 1, al menos aproximadamente 2, o al menos aproximadamente 3 meses. En otras realizaciones, la exendina o el agonista análogo de la exendina se administra en un modo continuo. Como se utiliza en el presente documento “modo continuo” se refiere a la introducción de la exendina o el agonista análogo de la exendina en el cuerpo, por ejemplo, en la circulación, y no al medio de administración. Por lo tanto la administración crónica en un modo continuo puede ser el resultado de infusión continua, bien intravenosa o bien subcutánea; del uso de una bomba o sistema de dosificación, bien implantado o externo, para el suministro continuo o intermitente; o por el uso de una formulación de liberación prolongada, liberación lenta, liberación sostenida o de acción prolongada que se administra semanalmente. Se debería reconocer que el nivel plasmático mínimo o medio no se tiene que alcanzar inmediatamente en la administración de la formulación, sino que puede durar desde horas a días a semanas para alcanzarse. Una vez alcanzada, la

concentración mínima o media en el plasma se mantiene entonces durante el periodo de tiempo deseado para tener su efecto terapéutico.

Como se utiliza en el presente documento en el contexto de reducción de peso o alteración de la composición corporal, un "sujeto que necesita el mismo" es un sujeto que tiene sobrepeso o es obeso. Como se utiliza en el presente documento en el contexto de reducción de peso o alteración de composición corporal, un sujeto "que desea" es un sujeto que quiere reducir su peso corporal o alterar su composición corporal, por ejemplo, por disminución de su proporción de grasa respecto a tejido magro. En una realización, el sujeto es un sujeto obeso o que tiene sobrepeso. En las realizaciones ejemplares, un "sujeto con sobrepeso" se refiere a un sujeto con un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25, o un IMC entre 25 y 30. Se debería reconocer, sin embargo, que el significado de sobrepeso no se limita a individuos con IMC mayor de 25, sino que se refiere a cualquier sujeto en el que sea deseable o esté indicada la pérdida de peso por razones médicas o cosméticas. Aunque "obesidad" se define en general como un índice de masa corporal por encima de 30, para los fines de esta divulgación, cualquier sujeto que necesita o desea reducir su peso corporal se incluye en la acepción de "obeso". En una realización, los sujetos que son resistentes a la insulina, intolerantes a la glucosa, o tienen cualquier forma de diabetes mellitus (por ejemplo, tipo 1, 2 o diabetes gestacional) se pueden beneficiar de este método. En otra realización, un sujeto que necesita el mismo es obeso. Se debería señalar, sin embargo, que el método descrito en el presente documento se puede aplicar a sujetos que no tienen y/o no se han diagnosticado de tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina o diabetes mellitus.

Como se utiliza en el presente documento en el contexto del tratamiento de diabetes, la reducción de HbA_{1c}, control de la glucosa posprandial en la sangre, disminución de la glucosa en ayunas y reducción de la concentración total diaria de glucosa en la sangre, un sujeto que necesita el mismo puede incluir sujetos con diabetes, tolerancia alterada a la glucosa, resistencia a la insulina, o sujetos incapaces de auto-regular la glucosa en la sangre.

HbA_{1c} o A_{1c} o hemoglobina glucosilada o glucohemoglobina como se utiliza comúnmente en la técnica se refiere a hemoglobina glucosilada.

En una realización, se proporcionan formulaciones para su uso en métodos para reducir el peso corporal, reducir la proporción de grasa respecto a tejido magro o reducir el IMC donde el método comprende la administración crónica de una cantidad de una exendina o agonista análogo de la exendina a un sujeto que necesita o desea el mismo. En una realización, la pérdida de peso atribuida a la pérdida de grasa o tejido adiposo es mayor que la pérdida de peso debido al tejido magro. En otra realización, el porcentaje de reducción de peso debido a la pérdida de masa magra corporal es menor de aproximadamente un 40 %, menor de aproximadamente un 30 %, menor de aproximadamente un 20 %, menor de aproximadamente un 10 %, menor de aproximadamente un 5 %, menor de aproximadamente un 2 %, menor de aproximadamente un 1 %, o 0 % del total de reducción de peso. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina se administra en una formulación de liberación aumentada, liberación lenta, liberación sostenida o de acción prolongada. En una realización, la exendina o el agonista de exendina se administra en una formulación de liberación sostenida basada en un polímero. Tales formulaciones de liberación sostenida basadas en polímeros se describen por ejemplo en Solicitud de Patente de EE. UU. Serie N° 09/942.631, presentada el 31 de agosto de 2001 (ahora Patente de EE. UU. N° 6.824.822) y Solicitud Serie N° 11/312.371, relacionada, presentada el 21 de diciembre de 2005; Solicitud Provisional de EE. UU. N° 60/419,388, presentada el 17 de octubre de 2002 y Solicitudes de Patente de EE. UU. Series N° 10/688.786 y 10/688.059 relacionadas, presentadas el 17 de octubre de 2003; Solicitud Provisional de EE. UU. N° 60/757.258, presentada el 9 de enero de 2006; Solicitud Provisional de EE. UU. Serie N° 60/563.245, presentada el 15 de abril de 2004 y Solicitud de Patente de EE. UU. N° 11/104.877 relacionada, presentada el 13 de abril de 2005; y Solicitud de Patente de EE. UU. N° 11/107.550, presentada el 15 de abril de 2005.

La exendina o el agonista análogo de la exendina se puede administrar por cualquier método disponible. En una realización, la exendina o agonista de exendina se administra por vía subcutánea.

También se proporcionan formulaciones para su uso en métodos para reducir el peso corporal que comprende la administración de una cantidad de exendina o el agonista de exendina suficiente para alcanzar un nivel plasmático medio o mínimo en sangre circulante de al menos aproximadamente 170 pg/ml, al menos aproximadamente 175 pg/ml, al menos aproximadamente 200 pg/ml, al menos aproximadamente 225 pg/ml, al menos aproximadamente 250 pg/ml, al menos aproximadamente 350 pg/ml, al menos aproximadamente 400 pg/ml, al menos aproximadamente 450 pg/ml, al menos aproximadamente 500 pg/ml, al menos aproximadamente 550 pg/ml o al menos aproximadamente 600 pg/ml de la exendina o agonista análogo de la exendina. En otras realizaciones, la concentración media o mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina está entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro.

- En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de peso, equivalente a la que se observa con una determinada concentración de exendina-4. En una realización más, las
- 5 concentraciones mínimas y medias en el plasma se alcanzan durante un periodo de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, o aproximadamente 12 meses. Cualquier método para determinar las concentraciones de exendina o agonista de exendina en sangre circulante se puede emplear en los métodos reivindicados.
- 10 También se proporcionan formulaciones para su uso en métodos para tratar la diabetes, por ejemplo tipo I, tipo II o diabetes gestacional, que comprende la administración de una cantidad de una exendina o agonista de exendina suficiente para alcanzar un nivel plasmático medio o mínimo en la sangre circulante de una exendina o un agonista análogo de la exendina de al menos 170 pg/ml durante un periodo de al menos aproximadamente 1 mes, al menos
- 15 aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En una realización, los métodos comprenden la administración de una exendina o un agonista análogo de la exendina suficiente para conseguir una concentración plasmática media o mínima en sangre circulante de al menos aproximadamente 170 pg/ml, al menos aproximadamente 175 pg/ml, al menos aproximadamente 200 pg/ml, al menos aproximadamente 225 pg/ml, al menos aproximadamente 250 pg/ml, al menos aproximadamente 350 pg/ml, al menos aproximadamente 400 pg/ml, al menos aproximadamente 450 pg/ml, al menos aproximadamente 500 pg/ml, al menos aproximadamente 550
- 20 pg/ml o al menos aproximadamente 600 pg/ml de la exendina o el agonista análogo de la exendina. En otras realizaciones, la concentración media o mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina está entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de
- 25 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la
- 30 concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la disminución de la glucosa en ayunas, la reducción de la excursión de la glucosa posprandial, la reducción de HbA_{1c}, etc., equivalente al que se observa con una determinada concentración de exendina-4.
- 35 Realizaciones adicionales proporcionan formulaciones para su uso en métodos para la reducción de HbA_{1c}, concentración media diaria total de glucosa en la sangre, glucosa en sangre en ayunas y/o glucosa posprandial en la sangre, una cantidad de una exendina o agonista análogo de exendina para alcanzar un nivel plasmático medio o mínimo en sangre circulante de una exendina o un agonista análogo de exendina de al menos 170 pg/ml a al menos
- 40 600 pg/ml durante un periodo de al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En una realización, los métodos comprenden la administración de una exendina o un agonista análogo de la exendina suficiente para alcanzar una concentración plasmática media o mínima en sangre circulante de al menos aproximadamente 170 pg/ml, al menos aproximadamente 175 pg/ml, al menos
- 45 aproximadamente 200 pg/ml, al menos aproximadamente 225 pg/ml, al menos aproximadamente 250 pg/ml, al menos aproximadamente 350 pg/ml, al menos aproximadamente 400 pg/ml, al menos aproximadamente 450 pg/ml, al menos aproximadamente 500 pg/ml, al menos aproximadamente 550 pg/ml o al menos aproximadamente 600 pg/ml de la exendina o el agonista análogo de la exendina. En otras realizaciones, la concentración media o mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina está entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50
- 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista
- 55 análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la disminución de HbA_{1c}, etc., equivalente al que se observa con una determinada concentración de exendina-4. En una realización, la concentración plasmática media o mínima en sangre circulante se alcanza durante un periodo de aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente
- 60 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15 o aproximadamente 16 semanas. En una realización más, las concentraciones mínimas y medias en el plasma se alcanzan durante un periodo de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, o aproximadamente 12 meses. Cualquier método para determinar las
- 65 concentraciones de exendina o agonista de exendina en sangre circulante se puede emplear en los métodos reivindicados. En más realizaciones, el sujeto necesita o desea una reducción de su peso corporal.

Adicionalmente se proporciona una formulación para su uso en un método para reducir el aumento de la concentración de glucosa posprandial en la sangre en comparación con la concentración de glucosa preprandial en la sangre, tal que se reduce la diferencia entre la concentración de glucosa en la sangre antes y después de la comida. Esto da como resultado la disminución de la variación en las concentraciones de glucosa en la sangre durante el día como se determina, por ejemplo, por 7 puntos de auto control de la glucosa en la sangre como se describe en el presente documento. Este método comprende la administración de una cantidad de una exendina o un agonista de exendina suficiente para alcanzar un nivel plasmático medio o mínimo en la sangre circulante de una exendina o un agonista análogo de exendina de al menos 170 pg/ml a al menos 600 pg/ml durante un periodo de al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, o al menos aproximadamente 6 meses. En una realización, los métodos comprenden la administración de una exendina o un agonista análogo de la exendina suficiente para alcanzar una concentración plasmática media o mínima en sangre circulante de al menos aproximadamente 170 pg/ml, al menos aproximadamente 175 pg/ml, al menos aproximadamente 200 pg/ml, al menos aproximadamente 225 pg/ml, al menos aproximadamente 250 pg/ml, al menos aproximadamente 350 pg/ml, al menos aproximadamente 400 pg/ml, al menos aproximadamente 450 pg/ml, al menos aproximadamente 500 pg/ml, al menos aproximadamente 550 pg/ml o al menos aproximadamente 600 pg/ml de la exendina o el agonista análogo de la exendina. En otras realizaciones, la concentración media o mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina está entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media o mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de las excursiones de glucosa posprandial en la sangre, glucosa media diaria en la sangre, etc., equivalente al que se observa con una determinada concentración de exendina-4. En una realización, la concentración plasmática media o mínima en sangre circulante se alcanza durante un periodo de aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15 o aproximadamente 16 semanas. En una realización más, las concentraciones mínimas y medias en el plasma se alcanzan durante un periodo de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, o aproximadamente 12 meses. Cualquier método para determinar las concentraciones de exendina o agonista de exendina en sangre circulante se puede emplear en los métodos reivindicados.

En cualquiera de las realizaciones o formulaciones para su uso en los métodos desvelados en el presente documento, las concentraciones plasmáticas circulantes de exendina o agonista análogo de la exendina se pueden mantener en la concentración plasmática media determinada o en aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, o aproximadamente un 25 % de la concentración media determinada en el plasma. En otras realizaciones, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen en la concentración media determinada o en aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 70 %, o aproximadamente un 60 % de la concentración media determinada. Las concentraciones plasmáticas de la exendina o el agonista de exendina se pueden medir utilizando cualquier método disponible para el experto en la técnica.

En cualquiera de las realizaciones o formulaciones para su uso en los métodos descritos en el presente documento, la administración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es eficaz para sostener un mínimo de exendina o agonista análogo de la exendina en plasma circulante de al menos aproximadamente 170 pg/ml, al menos aproximadamente 175 pg/ml, al menos aproximadamente 200 pg/ml, al menos aproximadamente 225 pg/ml, al menos aproximadamente 250 pg/ml, al menos aproximadamente 350 pg/ml, al menos aproximadamente 400 pg/ml, al menos aproximadamente 450 pg/ml, al menos aproximadamente 500 pg/ml, al menos aproximadamente 550 pg/ml o al menos aproximadamente 600 pg/ml de la exendina o el agonista análogo de la exendina. En otras realizaciones, la concentración mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina son entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración mínima en el plasma de la exendina o agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de peso, la disminución de la glucosa, la alteración de la composición corporal, etc., equivalente al que se observa con una

determinada concentración de exendina-4. En una realización, las concentraciones mínimas en plasma circulante se sostienen durante al menos aproximadamente 4, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, al menos aproximadamente 15 o al menos aproximadamente 16 semanas. En más realizaciones, los niveles mínimos en el plasma circulante se sostienen durante al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, o al menos aproximadamente 12 meses. Las concentraciones de la exendina o el agonista análogo de la exendina se pueden medir utilizando cualquier método disponible para el experto en la técnica.

En otras realizaciones, las formulaciones para su uso en los métodos descritos en el presente documento comprenden la administración de una exendina o un agonista análogo de la exendina suficiente para sostener una concentración media en plasma circulante de al menos aproximadamente 170 pg/ml, al menos aproximadamente 175 pg/ml, al menos aproximadamente 200 pg/ml, al menos aproximadamente 225 pg/ml, al menos aproximadamente 250 pg/ml, al menos aproximadamente 350 pg/ml, al menos aproximadamente 400 pg/ml, al menos aproximadamente 450 pg/ml, al menos aproximadamente 500 pg/ml, al menos aproximadamente 550 pg/ml o al menos aproximadamente 600 pg/ml de la exendina o el agonista análogo de la exendina. En otras realizaciones, la concentración mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina son entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media en el plasma de exendina o agonista análogo de exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En más realizaciones, la concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de peso, la disminución de la glucosa, la alteración de la composición corporal, etc., equivalente al que se observa con una determinada concentración de exendina-4. En otras realizaciones, la concentración media de la exendina o el agonista análogo de la exendina se sostiene durante un periodo de al menos aproximadamente 4, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, al menos aproximadamente 15 o al menos aproximadamente 16 semanas. En más realizaciones, los niveles medios en el plasma circulante se sostienen durante al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, o al menos aproximadamente 12 meses. Las concentraciones plasmáticas de la exendina o el agonista análogo de la exendina se pueden medir utilizando cualquier método disponible para el experto en la técnica.

También se contempla que las formulaciones para su uso en los métodos desvelados en el presente documento son útiles en el mantenimiento de los niveles de una exendina o análogo de exendina que controla la glucosa en la sangre en ayunas con efectos limitados, efectos no detectables, o sin inducción sobre la pérdida de peso, reducción del apetito, retraso del vaciado gástrico, o acción sobre el control del nivel de la glucosa posprandial. En particular, los métodos desvelados en el presente documento son útiles en el control de los niveles de glucosa en la sangre en ayunas sin inducir la pérdida de peso. Las poblaciones de pacientes que se benefician del control de niveles de glucosa en la sangre en ayunas sin que se acompañe de pérdida de peso incluyen, pero no se limitan a estos, los pacientes ancianos, pacientes con infecciones por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), u otros pacientes en los que está contraindicado la pérdida de peso. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de exendina o agonista análogo de la exendina es la concentración de una exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, disminución de la glucosa, y en particular la glucosa en ayunas, equivalente al que se observa con una concentración determinada de exendina-4.

En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina se administra continuamente. En otra realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina se administra en una formulación de liberación lenta, liberación prolongada, liberación sostenida o de acción prolongada. En cualquiera de las realizaciones precedentes, la exendina o agonista análogo de la exendina se administra una vez por semana. Además, la longitud del tiempo total de administración de la exendina o el agonista análogo de la exendina se puede determinar por la cantidad de reducción de peso deseada. Por lo tanto, la exendina o agonista análogo de la exendina se puede administrar de acuerdo con los métodos desvelados en el presente documento durante un periodo suficiente para alcanzar un determinado peso diana, IMC o composición corporal tras lo cual se puede terminar con la administración. De manera alternativa después de que se alcance el peso diana, IMC o composición corporal, la dosis de la exendina o agonista análogo de la exendina puede disminuirse a un nivel para mantener el objetivo deseado. Además, si después de que se alcance el peso diana, el sujeto vuelve a coger peso, la cantidad de exendina o agonista análogo

de la exendina se puede aumentar, o si se terminó anteriormente, la administración se puede reiniciar.

Así mismo en el área del control de la glucemia. La exendina o el agonista análogo de la exendina se puede administrar de acuerdo con los métodos desvelados en el presente documento durante un periodo suficiente para conseguir una HbA_{1c} diana, un nivel de glucosa en ayunas diana, una concentración total diaria de glucosa en la sangre diana, etc., tras lo cual se puede reducir la concentración plasmática de la exendina o agonista análogo de la exendina a un nivel de mantenimiento o interrumpirse. Si se interrumpe, la administración se puede reasumir más tarde si fuera necesario. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina se administra de acuerdo con los métodos desvelados en el presente documento durante un periodo suficiente para disminuir o estabilizar los niveles de glucosa en ayunas, reducir o eliminar los niveles altos o mayores de lo deseado de glucosa en ayunas.

En algunas realizaciones, los métodos desvelados en el presente documento proporcionan además que la exendina o el agonista análogo de la exendina se co-administra con uno o más agentes diabéticos orales. Tales agentes incluyen, pero no se limitan a metformina, una sulfonilurea (SU), una tiazolidindiona (TZD) o una combinación de los mismos. Agentes ejemplares incluyen pioglitazona, rosiglitazona, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, clorpropamida, y tolbutamida. La exendina o el agonista análogo de la exendina también puede co-administrarse con insulina. La co-administración se puede conseguir por cualquier medio adecuado o régimen de dosificación.

En una realización, las formulaciones se proporcionan para su uso en métodos para la disminución de la frecuencia y/o gravedad de los efectos gastrointestinales asociados con la administración de la exendina o el agonista análogo de la exendina que comprende la administración crónicamente de una exendina o agonista análogo de la exendina por cualquiera de los métodos descritos en el presente documento. A veces la administración crónica que comienza con dosis bajas o más bajas puede inducir una tolerancia a la exendina o el agonista análogo de la exendina tal que se pueden administrar al sujeto dosis altas que producirían efectos gastrointestinales de frecuencia o gravedad inaceptables con efectos gastrointestinales reducidos o ausentes. Por lo tanto, se contempla que la administración crónica se puede iniciar con una dosificación subóptima de la exendina o el agonista análogo de la exendina utilizando, por ejemplo, una formulación que libera la exendina o agonista análogo de la exendina, que se administra durante un periodo de tiempo en el que la formulación se administra semanalmente. Durante un periodo de semanas, los niveles en el plasma de la exendina o análogo de la exendina que se administra aumentarán y eventualmente alcanzará una concentración en meseta. En algunas realizaciones, esta meseta es a una concentración que no se puede tolerar debido a los efectos gastrointestinales adversos si se administra en una dosis única o de inicio. Se puede utilizar cualquier formulación de liberación extendida y régimen de administración para alcanzar el efecto meseta.

En consecuencia, en una realización se proporcionan múltiples dosis de liberación sostenida tal que cada dosis aumenta sucesivamente la concentración del agente o agentes en el paciente, en el que se alcanza una concentración terapéuticamente eficaz de agente o agentes en el paciente. En una realización más cada dosis sucesiva de liberación sostenida se administra tal que su fase sostenida se solapa con fase sostenida de la dosis previa.

El término "exendina" incluye los péptidos de exendina de origen natural que se encuentran en las secreciones salivares del monstruo de Gila. Las exendinas de particular interés incluyen la exendina-3 [SEC ID N° 2], que está presente en las secreciones salivares de *Heloderma horridum*, y la exendina-4 [SEC ID N° 1], un péptido de 39 aminoácidos que está presente de forma natural en las secreciones salivares de *Heloderma suspectum* (Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 265:20259-62, 1990; Eng, J., et al., J. Biol. Chem., 267:7402-05, 1992). Ensayos de la exendina-4 en animales han demostrado que su capacidad para disminuir la glucosa en la sangre persiste durante varias horas. La exendina-4, como se produce en las secreciones salivares del monstruo de Gila, es un péptido amidado. Debería apreciarse, sin embargo, que las exendinas y agonistas análogos de la exendina para su uso en los métodos descritos en el presente documento no se limitan a las formas amidadas, sino que incluyen la forma ácida o cualquier otra forma fisiológicamente activa de la molécula.

Antes se pensaba que la exendina-4 era un componente del veneno. Ahora parece que la exendina no tiene toxicidad, y que por el contrario se produce en las glándulas salivares del monstruo de Gila. Las exendinas tienen alguna similitud de secuencia con varios miembros de la familia de péptidos tipo glucagón, con una identidad máxima de aminoácidos del 53 %, con el GLP-1 [7-36] NH₂ (Goke, et al., J. Biol. Chem., 268:19650-55, 1993).

La "actividad agonista" de la exendina como se utiliza en el presente documento significa que tiene la actividad biológica de una exendina, pero se entiende que la actividad del agonista puede ser o menos potente o más potente que la exendina nativa. Otros agonistas de la exendina incluyen, por ejemplo, compuestos químicos que se diseñan específicamente para activar el receptor o receptores en los que una exendina ejerce su efecto sobre el peso corporal, la composición corporal, la glucosa en la sangre, etc.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "agonista análogo de la exendina" se refiere a un análogo de la exendina que tiene actividad agonista.

El término “insulinotrópico” como se utiliza en el presente documento, se refiere a la capacidad para estimular la liberación de insulina en la circulación.

La expresión “resistencia a la insulina” como se utiliza en el presente documento, describe una respuesta biológica subnormal a una concentración determinada de insulina (es decir, disminución del transporte de glucosa a través de la membrana celular en respuesta a la insulina).

La expresión “vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable” como se utiliza en el presente documento, se refiere a un vehículo o adyuvante no tóxico que se puede administrar a un paciente junto con un compuesto de la invención, y que no anula la actividad farmacológica del mismo.

La expresión “terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz” o “cantidad o concentración terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del compuesto descrito en el presente documento necesario para reducir el peso corporal, tratar la obesidad, alterar la composición corporal, tratar la diabetes, tratar la tolerancia alterada a la glucosa, reducir la glucosa en ayunas, reducir los niveles de glucosa posprandial, disminuir la HbA_{1c}, o reducir la glucosa media diaria en la sangre de un sujeto.

Como se reconoce en el presente documento y en la técnica, los agonistas análogos de la exendina pueden tener una actividad biológica mayor o menor que una exendina de referencia tal como la exendina-4. Por tanto, en ciertas realizaciones, la concentración de la exendina o análogo agonista de la exendina es relativa a la exendina de referencia. Es decir, la concentración es la de la exendina de referencia o una concentración del agonista análogo de la exendina necesaria para conseguir un efecto biológico o terapéutico equivalente al de la exendina de referencia. En ciertas realizaciones, la exendina de referencia es la exendina-4. En ciertas realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la cantidad de la exendina o análogo de exendina necesario para conseguir el efecto determinado, tal como la pérdida de peso, la alteración de la composición corporal, o la reducción de la glucosa sanguínea o de la HbA_{1c} que se consigue con una dosis determinada de exendina-4.

Las expresiones “farmacéuticamente” o “farmacéuticamente aceptable” se refiere a las entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas, u otras no deseadas cuando se administran a un animal o un ser humano. Como se utiliza en el presente documento, “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en el caso en que cualquiera de los medios convencionales o agentes sean incompatibles con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

La expresión “diabetes mellitus tipo-2” como se utiliza en el presente documento, se refiere a una enfermedad, también conocida como diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM) o diabetes mellitus de aparición en el adulto (AODM), en la que el paciente tiene concentraciones elevadas de los niveles de azúcar en la sangre.

En la Tabla 1 se comparan ciertas secuencias de exendina con la secuencia de GLP-1.

TABLA 1

a.	HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR(NH ₂)
b.	HSDGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS(NH ₂)
c.	DLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS(NH ₂)
d.	HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS(NH ₂)
e.	HSDATFTA EYSKLLAKLALQKYLE SILGSSTSPRPPSS
f.	HSDATFTA EYSKLLAKLALQKYLE SILGSSTSPRPPS
g.	HSDAIFTEEYSKLLAKLALQKYLASILGSRTSPPPP(NH ₂)
h.	HSDAIFTQQYSKLLAKLALQKYLASILGSRTSPPPP(NH ₂)

a = GLP-1(7-36) (NH₂) [SEC ID N° 3].

b = exendina 3 (NH₂) [SEC ID N° 2].

c = exendina 4 (9-39) (NH₂) [SEC ID N° 4].

d = exendina 4 (NH₂) [SEC ID N° 1].

e = helospectina I [SEC ID N° 5].

f = helospectina II [SEC ID N° 6].

g = helodermina (NH₂) [SEC ID N° 7].

h = Q⁸, Q⁹ helodermina (NH₂) [SEC ID N° 8].

Como se utiliza en la presente especificación, por “agonista de la exendina” quiere decir un compuesto que produce una actividad biológica de un péptido exendina de referencia, preferentemente que tiene una potencia mejor que el

- péptido exendina de referencia, o con cinco niveles de magnitud (en más o menos) de potencia en comparación con el péptido exendina de referencia, por ejemplo, 4, 3, 2, o 1 niveles de magnitud, cuando se evalúan por mediciones conocidas en la técnica como estudios de competición/unión al receptor. En una realización, la expresión se refiere a un compuesto que produce un efecto similar al del péptido exendina de referencia, por ejemplo, un compuesto (1) que tiene una actividad en los ensayos de disminución de la glucosa y/o pérdida de peso similar al péptido exendina de referencia, y (2) que se opcionalmente se une específicamente en un ensayo de receptor de referencia o en un ensayo de unión competitiva con el péptido exendina de referencia marcado. Preferentemente, los agonistas se unirán en tales ensayos con una afinidad de menos de 1 μ M y más preferentemente con una afinidad de menos de 1-5 nM. Tales agonistas pueden comprender un polipéptido que comprende un fragmento activo de un péptido de referencia o una molécula química pequeña. En una realización, el agonista de la exendina es un péptido. En otra realización, los agonistas de la exendinas no incluyen el GLP-1 y sus variantes, análogos y derivados del mismo. En otra realización, el péptido de referencia es la exendina-4.
- Se investigó la relación estructura actividad (SAR) de la exendina para determinar estructuras que pudieran relacionarse con la actividad de la exendina, para determinar su estabilidad al metabolismo, y para ver la mejoría de sus características físicas, especialmente las que pertenecen a la estabilidad del péptido y a la flexibilidad para sistemas de suministro alternativos, y se inventaron varios compuestos péptidos agonistas análogos de la exendina. Los agonistas análogos de la exendina incluyen los análogos de exendina con actividad agonista en los que se insertan, eliminan o sustituyen uno o más aminoácidos de origen natural por otro aminoácido(s). Los análogos de la exendina ejemplares son análogos peptídicos de exendina-4. En un aspecto, los métodos para reducir el peso corporal, reducir el IMC, alterar la composición corporal, tratar la diabetes, reducir la glucosa en ayunas, o reducir la glucosa posprandial comprenden la administración crónica de un análogo de la exendina, preferentemente un análogo que tiene una actividad agonista, a un sujeto que tiene necesidad del mismo.
- Los análogos de la exendina incluyen péptidos codificados por polinucleótidos que expresan los análogos de exendina biológicamente activos con actividad agonista, como se describen en el presente documento. Por ejemplo, los análogos de la exendina pueden ser péptidos que contienen una o más sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos, en comparación con la exendina de referencia, por ejemplo, la exendina-4. En una realización, el número de sustituciones, eliminaciones, o adiciones es de 30 aminoácidos o menos, 25 aminoácidos o menos, 20 aminoácidos o menos, 15 aminoácidos o menos, 10 aminoácidos o menos, 5 aminoácidos o menos o cualquier cifra entre 30 y 1, incluidos. En un aspecto de la invención, las sustituciones incluyen una o más sustituciones conservadoras. Una sustitución "conservadora" denota la sustitución de un resto de aminoácido por otro resto, biológicamente activo, similar. Ejemplo de sustituciones conservadoras incluyen la sustitución de un resto hidrofóbico, tal como la isoleucina, valina, leucina, o metionina por otro, o la sustitución de un resto polar por otro, tal como la sustitución de arginina por lisina, el ácido glutámico por aspártico, o glutamina por asparagina, y similares. La siguiente tabla enumera ilustrativamente, pero sin límite, las sustituciones de aminoácidos conservadoras.

TABLA 2

RESTO ORIGINAL	SUSTITUCIÓN EJEMPLAR
ALA	SER, THR
ARG	LYS
ASN	HIS, SER
ASP	GLU, ASN
CYS	SER
GLN	ASN, HIS
GLU	ASP
GLY	ALA, SER
HIS	ASN, GLN
ILE	LEU, VAL, THR
LEU	ILE, VAL
LYS	ARG, GLN, GLU, THR
MET	LEU, ILE, VAL
PHE	LEU, TYR
SER	THR, ALA, ASN

RESTO ORIGINAL	SUSTITUCIÓN EJEMPLAR
THR	SER, ALA
TRP	ARG, SER
TYR	PHE
VAL	ILE, LEU, ALA
PRO	ALA

Además se entiende que los análogos de la exendina incluyen los péptidos descritos en el presente documento que se han derivado o alterado químicamente, por ejemplo, péptidos con restos de aminoácidos no naturales (por ejemplo, taurina, restos de aminoácidos β - y γ -, y restos de D-aminoácidos), modificaciones del grupo funcional del extremo C, tales como amidas, ésteres, y modificaciones cetonas del extremo C y modificaciones del grupo funcional del extremo N, tal como aminas aciladas, bases de Schiff, o ciclación como se encuentran, por ejemplo, en el aminoácido ácido piroglutámico.

Tales péptidos derivados incluyen exendinas, agonistas de exendina y agonistas análogos de exendina conjugados con una o más moléculas de polímero, tal como el polietilenglicol ("PEG") o cadenas de ácidos grasos de varias longitudes (por ejemplo, estearilo, palmitoilo, octanoilo, etc.), o por la adición de poliaminoácidos, tales como poli-his, poli-arg, poli-lis, y poli-ala. Las modificaciones de las exendinas, agonistas de la exendina y agonistas análogos de la exendina también pueden incluir sustituyentes de molécula pequeña tales como alquilo cortos y alquilo restringidos (por ejemplo, ramificados, cíclicos, fusionados, adamantilo), y grupos aromáticos. Las moléculas de polímero tendrán típicamente un peso molecular que va desde aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 Daltons.

Tales modificaciones de conjugaciones con polímeros y sustituyentes de molécula pequeña se pueden producir singularmente en los extremos N y C o en las cadenas laterales de los restos de aminoácidos de la secuencia de los polipéptidos. De manera alternativa, puede haber múltiples sitios de derivación a lo largo del polipéptido híbrido. La sustitución de uno o más aminoácidos con lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, o cisteína puede proporcionar sitios adicionales de derivación. Véase, por ejemplo, las Patentes de EE. UU. N^{os} 5.824.784 y 5.824.778. En una realización, los polipéptidos pueden conjugarse con uno, dos o tres moléculas de polímero.

Las moléculas de polímero se pueden unir a un grupo amino, carboxilo o tiol, y se puede unir en el extremo N o C, o a las cadenas laterales de lisina, ácido aspártico, ácido glutámico, o cisteína. De manera alternativa, las moléculas de polímero se pueden unir con grupos diamina o dicarboxílico. En una realización, los polipéptidos se conjugan con una, dos, o tres moléculas de PEG a través de un grupo amino épsilon en un aminoácido lisina.

También se incluyen en la presente invención secuencias análogas a las de la exendina que tienen más del 50 % de identidad de secuencia, más del 60 % de identidad de secuencia, más del 70 % de identidad de secuencia, más del 80 % de identidad de secuencia, más del 90 % de identidad de secuencia, más del 95 % de identidad de secuencia, más del 97 % de identidad de secuencia o cualquier porcentaje de identidad entre el 50 % y el 97 %, con un péptido exendina de referencia, por ejemplo, (1) SEC ID N^o 1 y 2; y (2) con secuencias truncadas de la misma, donde dichas secuencias truncadas contienen al menos 10 aminoácidos, al menos 20 aminoácidos, al menos 25 aminoácidos, al menos 30 aminoácidos, al menos 35 aminoácidos, al menos 38 aminoácidos o N-1 aminoácidos, donde N es igual al número de aminoácidos del péptido o proteína de longitud completa o de referencia. Como se utiliza en el presente documento, la identidad de frecuencia se refiere a una comparación hecha entre dos moléculas que utilizan algoritmos estándar bien conocidos en la técnica. En una realización, el algoritmo para calcular la identidad de secuencia de la presente invención es el algoritmo de Smith-Waterman, donde una exendina, por ejemplo la SEC ID N^o 1 [es decir, la exendina-4], se utiliza como la secuencia de referencia para definir el porcentaje de identidad de un péptido de comparación sobre su longitud. La elección de los valores de los parámetros para coincidencias, no coincidencias, e inserciones o eliminaciones es discrecional, aunque se ha descubierto que algunos valores de parámetros dan lugar a resultados más biológicamente realistas que otros. En una realización, el grupo de valores de parámetros para el algoritmo de Smith-Waterman se expone en la estrategia de "segmentos de máxima similitud", que utiliza valores de uno para un resto coincidente y -1/3 para un resto no coincidente (un resto puede ser o un único nucleótido o un único aminoácido). Waterman, Bull. Math. Biol. 46; 473 (1984). Las inserciones y eliminaciones (indels), x , se sopesa como $x_k = 1 + 1/3k$, donde k es el número de restos en una inserción o eliminación determinada. *Id.*

Los nuevos análogos de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la Solicitud PCT Serie N^o PCT/US98/16387 presentada el 6 de agosto de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds," Solicitud de Patente de EE. UU. N^o 10/181.102, que reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente de EE. UU. N^o 60/055.404, presentada el 8 de agosto de 1997.

Otros análogos nuevos de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la Solicitud PCT Serie Nº PCT/LTS98/24210, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 09/554.533, que reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/065.442 presentada el 14 de noviembre de 1997.

Otros análogos nuevos de la exendina más con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/L1S98/24273, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 09/554.531, que reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/066.029 presentada el 14 de noviembre de 1997.

Otros análogos más de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/US97/14199, presentada el 8 de agosto de 8, 1997, titulada "Methods for Regulating Gastrointestinal Activity," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 08/908.867, que es una continuación de parte de la Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 08/694.954 presentada el 8 de agosto de 1996.

Otros análogos más de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/US98/00449, presentada el 7 de enero de 1998, titulada "Use of Exendins and Agonists Thereof for the Reduction of Food Intake," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 09/003.869, que reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/034.90 presentada el 7 de enero de 1997.

Otros análogos más de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/US01/00719, presentada el 9 de enero de 2001, titulada "Use of Exendins and Agonists Thereof for Modulation of Triglyceride Levels and Treatment of Dyslipidemia," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 09/756.690, que reivindica la prioridad de Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/175.365, presentada el 10 de enero de 2000.

Otros análogos más de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/US00/00902, presentada el 14 de enero de 2000, titulada "Novel Exendin Agonist Formulations and Methods of Administration Thereof," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 09/889.330, que reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/116.380, presentada el 14 de enero de 1999.

Otros análogos más de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/US03/16699, presentada el 28 de mayo de 2003, titulada "Novel Exendin Agonist Formulations and Methods of Administration Thereof," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 10/522.103, que reivindica la prioridad de la Solicitud de EE. UU. Nº 10/157.224, presentada el 28 de mayo de 2002.

Otros análogos más de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/US00/00942, presentada el 14 de enero de 2000, titulada "Methods of Glucagon Suppression," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 09/889.331, que reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/132.017, presentada el 30 de abril de 1999.

Otros análogos más de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/US00/14231, presentada el 23 de mayo de 2000, titulada "Use of Exendins and Agonists Thereof for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus," que reivindica la prioridad de la Solicitud de EE. UU. Nº 09/323.867, presentada el 1 de junio de 1999.

Otros análogos más de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/US99/02554, presentada el 5 de febrero de 1999, titulada "Inotropic and Diuretic Effects of Exendin and GLP-1," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 09/622.105, que reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/075.122, presentada el 13 de febrero de 1998.

Otros análogos más de la exendina con actividad agonista incluyen los descritos en los pertenecientes comúnmente a la PCT Solicitud Serie Nº PCT/US05/04178, presentada el 11 de febrero de 2005, titulada "Hybrid Polypeptides with Selectable Properties," Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 11/055.093.

La actividad de los agonistas de exendina y agonistas análogos de la exendina se puede indicar, por ejemplo, por la actividad en los ensayos descritos en el presente documento. Los efectos de las exendinas o los agonistas de exendinas sobre el peso corporal y la composición corporal se pueden identificar, evaluar, o seleccionar, utilizando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos conocidos en la técnica o equivalentes para determinar el efecto en el peso corporal, IMC, composición corporal, glucosa en la sangre, HbA_{1c}, etc.

Ciertos análogos ejemplares de la exendina con actividad agonista incluyen: exendina-4 (1-30) [SEC ID Nº 9: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly]; exendina-4 (1-30) amida [SEC ID Nº 10: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH₂]; exendina-4 (1-28) amida [SEC ID Nº 11: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂]; ¹⁴Leu, ²⁵Phe

exendina-4 amida [SEC ID N° 12: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂]; ¹⁴Leu, ²⁵Phe exendina-4 (1-28) amida [SEC ID N° 13: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂]; y ¹⁴Leu, ²²Ala, ²⁵Phe exendin-4 (1-28) amida [SEC ID N° 14: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂].

También se incluyen en el ámbito de la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas I-VIII y las composiciones farmacéuticas que incluyen dichos compuestos y sales de los mismos.

FÓRMULA I

Los análogos de exendina con actividad agonista también incluyen los descritos en la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 60/065.442, ahora Solicitud de Patente de EE. UU. N° 09/554.533, incluyendo los compuestos de la fórmula (I) [SEC ID N° 15]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

donde

Xaa₁ es His, Arg o Tyr;
Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;
Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;
Xaa₅ es Ala o Thr;
Xaa₆ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina;
Xaa₇ es Thr o Ser;
Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;
Xaa₉ es Asp o Glu;
Xaa₁₀ es Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;
Xaa₁₁ es Ala o Ser;
Xaa₁₂ es Ala o Lys;
Xaa₁₃ es Ala o Gln;
Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina, Val o Met;
Xaa₁₅ es Ala o Glu;
Xaa₁₆ es Ala o Glu;
Xaa₁₇ es Ala o Glu;
Xaa₁₉ es Ala o Val;
Xaa₂₀ es Ala o Arg;
Xaa₂₁ es Ala o Leu;
Xaa₂₂ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina;
Xaa₂₃ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;
Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;
Xaa₂₅ es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina;
Xaa₂₆ es Ala o Leu;
Xaa₂₇ es Ala o Lys;
Xaa₂₈ es Ala o Asn;
Z₁ es-OH,

-NH₂
Gly-Z₂,
Gly Gly-Z₂,
Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,
Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,
Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,
Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,
Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,
Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,
Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂ o
Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂;
Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina; y
Z₂ es -OH o -NH₂;

siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ son Ala.

Los grupos ejemplares N-alquil por N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina incluyen grupos alquil inferiores, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono.

Análogos ejemplares de exendina incluyen aquellos en los que Xaa₁ es His o Tyr. Más preferentemente Xaa₁ es His.

Siempre y cuando sean compuestos en los que Xaa₂ es Gly.

Siempre y cuando sean compuestos en los que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met.

Los compuestos ejemplares son aquellos en los que Xaa₂₅ es Trp o Phe.

Los compuestos ejemplares son aquellos en los que Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina y Xaa₂₃ es Ile o Val.

Siempre y cuando sean compuestos en los que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina.

Preferentemente Z₁ es -NH₂.

Preferentemente Z₂ es -NH₂.

De acuerdo con una realización, siempre y cuando sean compuestos de fórmula (I) en los que Xaa₁ es His o Tyr, más preferentemente His; Xaa₂ es Gly; Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile o Val; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina, o N-alquilalanina. Más preferentemente Z₁ es -NH₂.

De acuerdo con una realización, los compuestos ejemplares incluyen los de la fórmula (I) en los que: Xaa₁ es His o Arg; Xaa₂ es Gly o Ala; Xaa₃ es Asp o Glu; Xaa₅ es Ala o Thr; Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₇ es Thr o Ser; Xaa₈ es Ala, Ser o Thr; Xaa₉ es Asp o Glu; Xaa₁₀ es Ala, Leu o pentilglicina; Xaa₁₁ es Ala o Ser; Xaa₁₂ es Ala o Lys; Xaa₁₃ es Ala o Gln; Xaa₁₄ es Ala, Leu o pentilglicina; Xaa₁₅ es Ala o Glu; Xaa₁₆ es Ala o Glu; Xaa₁₇ es Ala o Glu; Xaa₁₉ es Ala o Val; Xaa₂₀ es Ala o Arg; Xaa₂₁ es Ala o Leu; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile, Val o terc-

butilglicina; Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp; Xaa₂₅ es Ala, Trp o Phe; Xaa₂₆ es Ala o Leu; Xaa₂₇ es Ala o Lys; Xaa₂₈ es Ala o Asn; Z₁ es -OH, -NH₂, Gly-Z₂, Gly Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, tioprolina o N-metilalanina; y siendo Z₂ -OH o -NH₂; siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala. Otros compuestos ejemplares incluyen los que se muestran en la PCT Solicitud Serie N° PCT/US98/24210, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds" identificados en el documento como compuestos 2-23.

De acuerdo con otra realización, siempre y cuando sean compuestos donde Xaa₁₄ es Leu, Ile, Val o pentilglicina, más preferentemente Leu o pentilglicina, y Xaa₂₅ es Phe, Tyr o naftilalanina, más preferentemente Phe o naftilalanina. Estos compuestos serán menos susceptibles a la degradación oxidativa, tanto *in vitro* como *in vivo*, así como durante la síntesis del compuesto.

FÓRMULA II

Los análogos de exendina con actividad agonista también incluyen los que se describen en la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 60/066.029, ahora Solicitud de Patente de EE. UU. N° 09/554.531, incluyendo los compuestos de la fórmula (II) [SEC ID N° 16]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
Xaa₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

donde:

Xaa₁ es His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val o Norleu;
Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;
Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;
Xaa₄ es Ala, Norval, Val, Norleu o Gly;
Xaa₅ es Ala o Thr;

- Xaa₆ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina;
 Xaa₇ es Thr o Ser;
 Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;
 Xaa₉ es Ala, Norval, Val, Norleu, Asp o Glu;
 5 Xaa₁₀ es Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;
 Xaa₁₁ es Ala o Ser;
 Xaa₁₂ es Ala o Lys;
 Xaa₁₃ es Ala o Gln;
 Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;
 10 Xaa₁₅ es Ala o Glu;
 Xaa₁₆ es Ala o Glu;
 Xaa₁₇ es Ala o Glu;
 Xaa₁₉ es Ala o Val;
 Xaa₂₀ es Ala o Arg;
 15 Xaa₂₁ es Ala o Leu;
 Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;
 Xaa₂₃ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;
 Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;
 Xaa₂₅ es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina;
 20 Xaa₂₆ es Ala o Leu;
 Xaa₂₇ es Ala o Lys;
 Xaa₂₈ es Ala o Asn;
 Z₁ es -OH,
 25 -NH₂,
 Gly-Z₂,
 Gly Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,
 30 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂,
 35 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂;
 Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-
 alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina;
 Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y
 40 Z₂ es -OH o -NH₂;

siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆,
 Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ son Ala; y siempre también si Xaa₁ es His, Arg o Tyr,
 entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ es Ala.

- 45 Los grupos N-alquil ejemplares para N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina incluyen los grupos alquilo
 inferiores, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los
 compuestos adecuados de fórmula (II) incluyen los descritos en la Solicitud Serie N° PCT/US98/24273, presentada
 el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds," Solicitud de Patente de EE. UU. N°
 50 09/554.531.

En una realización, tales análogos de la exendina incluyen aquellos en los que Xaa₁ es His, Ala o Norval. Más
 preferentemente Xaa₁ es His o Ala. Más preferentemente Xaa₁ es His.

- 55 Siempre y cuando sean compuestos de fórmula (II) en los que Xaa₂ es Gly.

Siempre y cuando sean compuestos de fórmula (II) en los que Xaa₃ es Ala.

Siempre y cuando sean compuestos de fórmula (II) en los que Xaa₄ es Ala.

- 60 Siempre y cuando sean compuestos de fórmula (II) en los que Xaa₉ es Ala.

Siempre y cuando sean compuestos de fórmula (II) en los que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met.

- 65 Compuestos ejemplares de la fórmula (II) son aquellos en los que Xaa₂₅ es Trp o Phe.

Compuestos ejemplares de la fórmula (II) son aquellos en los que Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val.

Siempre que sean compuestos de fórmula (II) donde Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina.

Preferentemente Z₁ es -NH₂.

Preferentemente Z₂ es -NH₂.

De acuerdo con una realización, siempre que sean compuestos de fórmula (II) donde Xaa₁ es Ala, His o Tyr, más preferentemente Ala o His; Xaa₂ es Ala o Gly; Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₁₄ es Ala, Leu, pentilglicina o Met; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile o Val; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina, o N-alquilalanina; y Xaa₃₉ es Ser o Tyr, más preferentemente Ser. Más preferentemente Z₁ es -NH₂.

De acuerdo con otra realización, los compuestos ejemplares incluyen aquellos de la fórmula (II) donde: Xaa₁ es His o Ala; Xaa₂ es Gly o Ala; Xaa₃ es Ala, Asp o Glu; Xaa₄ es Ala o Gly; Xaa₅ es Ala o Thr; Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₇ es Thr o Ser; Xaa₈ es Ala, Ser o Thr; Xaa₉ es Ala, Asp o Glu; Xaa₁₀ es Ala, Leu o pentilglicina; Xaa₁₁ es Ala o Ser; Xaa₁₂ es Ala o Lys; Xaa₁₃ es Ala o Gln; Xaa₁₄ es Ala, Leu, Met o pentilglicina; Xaa₁₅ es Ala o Glu; Xaa₁₆ es Ala o Glu; Xaa₁₇ es Ala o Glu; Xaa₁₉ es Ala o Val; Xaa₂₀ es Ala o Arg; Xaa₂₁ es Ala o Leu; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile, Val o terc-butilglicina; Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp; Xaa₂₅ es Ala, Trp o Phe; Xaa₂₆ es Ala o Leu; Xaa₂₇ es Ala o Lys; Xaa₂₈ es Ala o Asn; Z₁ es -OH, -NH₂, Gly-Z₂, Gly Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂; siendo Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ independientemente Pro homoprolina, tioprolina o N-metilalanina; y Z₂ siendo -OH o -NH₂; siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ son Ala; y siempre también si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ es Ala. Los compuestos ejemplares de la fórmula (II) incluyen los que se describen en la Solicitud Serie N° PCT/LTS98/24273, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds" como que tiene la secuencia de aminoácidos de las SEC ID N°s 5-93 en el mismo que se incluye en el presente documento por referencia.

De acuerdo con otra realización más, siempre que sean complejos de la fórmula (II) donde Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, Val o pentilglicina, más preferentemente Leu o pentilglicina, y Xaa₂₅ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina, más preferentemente Phe o naftilalanina. Estos compuestos serán menos susceptibles a la degradación oxidativa, tanto *in vitro* como *in vivo*, así como durante la síntesis del compuesto.

FÓRMULA III

Adicionalmente, la presente invención incluyen géneros más estrechos de compuestos descritos en la PCT Solicitud Serie N° PCT/US98/24210, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds," Solicitud de Patente de EE. UU. N° 09/554.533, y que tienen secuencias de aminoácidos particulares, por ejemplos, los compuestos de la fórmula (ID) [SEC ID N° 17]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉
Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

donde:

Xaa₁ es His o Arg;
Xaa₂ es Gly o Ala;
Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;
Xaa₅ es Ala o Thr;
Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina;
Xaa₇ es Thr o Ser;
Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;
Xaa₈ es Asp o Glu;
Xaa₁₀ es Ala, Leu o pentilglicina;
Xaa₁₁ es Ala o Ser;
Xaa₁₂ es Ala o Lys;
Xaa₁₃ es Ala o Gln;
Xaa₁₄ es Ala, Leu o pentilglicina;
Xaa₁₅ es Ala o Glu;
Xaa₁₆ es Ala o Glu;

- Xaa₁₁ es Ala o Glu;
 Xaa₁₉ es Ala o Val;
 Xaa₂₀ es Ala o Arg;
 Xaa₂₁ es Ala o Leu;
 5 Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina;
 Xaa₂₃ es Ile, Val o terc-butilglicina;
 Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;
 Xaa₂₅ es Ala, Trp, o Phe;
 Xaa₂₆ es Ala o Leu;
 10 Xaa₂₇ es Ala o Lys;
 Xaa₂₈ es Ala o Asn;
 Z₁ es -OH,

 -NH₂,
 15 Gly-Z₂,
 Gly Gly -Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,
 20 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂ o
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂;
 25 Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en Pro,
 homoprolina, tioprolina y N-metilalanina; y
 Z₂ es -OH o -NH₂;

- siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇,
 30 Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ son Ala; y las sales farmacéuticamente aceptables de los
 mismos.

FÓRMULA IV

- 35 Adicionalmente, la presente invención incluye géneros más estrechos de los compuestos descritos en la PCT
 Solicitud Serie N° PCT/US98/24273, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist
 Compounds," Solicitud de Patente de EE. UU. N° 09/554.531, como que tienen secuencias de aminoácidos
 particulares, por ejemplo, los compuestos de la fórmula [IV] [SEC ID N° 18]:

- 40 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉
 Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

donde:

- 45 Xaa₁ es His o Ala;
 Xaa₂ es Gly o Ala;
 Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;
 Xaa₄ es Ala o Gly;
 50 Xaa₅ es Ala o Thr;
 Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina;
 Xaa₇ es Thr o Ser;
 Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;
 Xaa₉ es Ala, Asp o Glu;
 55 Xaa₁₀ es Ala, Leu o pentilglicina;
 Xaa₁₁ es Ala o Ser;
 Xaa₁₂ es Ala o Lys;
 Xaa₁₃ es Ala o Gln;
 Xaa₁₄ es Ala, Leu, Met o pentilglicina;
 60 Xaa₁₅ es Ala o Glu;
 Xaa₁₆ es Ala o Glu;
 Xaa₁₇ es Ala o Glu;
 Xaa₁₉ es Ala o Val;
 Xaa₂₀ es Ala o Arg;
 65 Xaa₂₁ es Ala o Leu;
 Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina;

Xaa₂₃ es Ile, Val o terc-butilglicina;
 Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;
 Xaa₂₅ es Ala, Trp o Phe;
 Xaa₂₆ es Ala o Leu;
 Xaa₂₇ es Ala o Lys;
 Xaa₂₈ es Ala o Asn;
 Z₁ es -OH,

-NH₂,
 Gly-Z₂,
 Gly Gly-Z₂

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Ser-Z₂;

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, tioprolina, o N-metilalanina; y
 Z₂ es -OH o -NH₂;

siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₈, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇,
 Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇, y Xaa₂₈ son Ala; y siempre y cuando si Xaa₁ es His, Arg o Tyr,
 entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ es Ala; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Xaa₁ es His o Ala. Preferentemente,
 Xaa₁ es His.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Xaa₂ es Gly.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Xaa₄ es Ala.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Xaa₉ es Ala.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que es Trp o Phe.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es
 Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Z₁ es -NH₂.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se
 seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Z₂ es -NH₂.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (IV) incluyen aquellos en los que Z₁ es -NH₂.

FÓRMULA V

También se proporcionan compuestos descritos en la Solicitud PCT PCT/US98/24210, presentada el 13 de
 noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds", Solicitud de Patente de EE. UU. N° 09/554.533,
 incluyendo los compuestos de la fórmula (V) [SEC ID N° 19]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

donde

Xaa₁ es His, Arg o Tyr o 4-imidazopropionilo;
 Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

- Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;
 Xaa₅ es Ala o Thr;
 Xaa₆ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina;
 Xaa₇ es Thr o Ser;
 5 Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;
 Xaa₉ es Asp o Glu;
 Xaa₁₀ es Ala, Leu, Ile, Val, pентилглицина o Met;
 Xaa₁₁ es Ala o Ser;
 Xaa₁₂ es Ala o Lys;
 10 Xaa₁₃ es Ala o Gln;
 Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, pентилглицина, Val o Met;
 Xaa₁₅ es Ala o Glu;
 Xaa₁₆ es Ala o Glu;
 Xaa₁₁ es Ala o Glu;
 15 Xaa₁₉ es Ala o Val;
 Xaa₂₀ es Ala o Arg;
 Xaa₂₁ es Ala, Leu o Lys-NH⁶-R donde R es Lys, Arg, alcanoílo o cicloalcanoílo C1-C10 de cadena lineal o ramificada;
 Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;
 20 Xaa₃ es Ile, Val, Leu, pентилглицина, terc-butilglicina o Met;
 Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;
 Xaa₂₅ es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina;
 Xaa₂₆ es Ala o Leu;
 Xaa₂₇ es Lys, Asn, Ala o Lys-NH⁶-R donde R es Lys, Arg, alcanoílo o cicloalcanoílo C1-C10 de cadena lineal o ramificada;
 25 X₂₈ es Lys, Asn, Ala o Lys-NH⁶-R donde R es Lys, Arg, alcanoílo o cicloalcanoílo C1-C10 de cadena lineal o ramificada;
 Z₁ es -OH,
 30 -NH₂,
 Gly-Z₂,
 Gly Gly Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,
 35 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂ o
 40 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂;
 Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquiltentilglicina y N-alquilalanina; y
 Z₂ es -OH o -NH₂;
- 45 siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, y Xaa₂₆ son Ala. También se encuentran en el ámbito de la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (V) y las composiciones farmacéuticas que incluyen dichos compuestos y sales de los mismos.
- 50 Los análogos de exendina de fórmula (V) incluyen aquellos donde Xaa₁ es His, Tyr o 4-imidazopropionilo. Más preferentita Xaa₁ es His.
- Siempre y cuando sean los compuestos de fórmula (V) donde Xaa₁ es 4-imidazopropionilo.
- 55 Siempre y cuando sean los compuestos de fórmula (V) donde Xaa₂ es Gly.
- Los compuestos ejemplares de fórmula (V) son aquellos en los que Xaa₁₄ es Leu, pентилглицина o Met.
- Los compuestos ejemplares de fórmula (V) son aquellos en los que Xaa₂₅ es Trp o Phe.
- 60 De acuerdo con una realización, se proporcionan compuestos de fórmula (V) donde Xaa₆ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val. Más preferentemente, Z₁ es -NH₂. De acuerdo con una realización se proporcionan compuestos de fórmula (V) donde Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina. Preferentemente, Z₂ es -NH₂.
- 65

Los compuestos ejemplares de fórmula (V) incluyen aquellos en los que X27 es Lys o Lys-NH⁶-R donde R es Lys, Arg, alcanoilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada y Xaa₂₈ es Asn o Ala. Los compuestos preferidos de la fórmula (V) incluyen compuestos descritos en la Solicitud PCT Serie N° PCT/US98/24210, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds," Solicitud de Patente de EE. UU. N° 09/554.533, e identificado en el mismo como Compuestos N°s 62-69.

Siempre y cuando los análogos de exendina incluyan aquellos en los que Xaa₁ es His.

Siempre que sean los compuestos de la fórmula (V) en los que Xaa₂ es Gly.

Siempre que sean los compuestos de la fórmula (V) en los que Xaa₃ es Ala.

Siempre que sean los compuestos de la fórmula (V) en los que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met.

Siempre que los compuestos de la fórmula (V) sean aquellos en los que Xaa₂₅ es Trp o Phe.

Compuestos ejemplares de la fórmula (V) son aquellos en los que Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val.

Siempre y cuando sean compuestos de fórmula (V) en los que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina.

Preferentemente Z₁ es -NH₂.

Preferentemente Z₂ es -NH₂.

De acuerdo con una realización, siempre que sean los compuestos de fórmula (V) donde Xaa₁ es His o Tyr, más preferentemente His; Xaa₂ es Ala o Gly; Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₁₄ es Ala, Leu, pentilglicina o Met; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile o Val; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alquilalanina; y Xaa₃₉ es Ser o Tyr, más preferentemente Ser. Más preferentemente Z₁ es -NH₂.

De acuerdo con una realización, los compuestos que se proporcionan incluyen los de la fórmula (V) en los que: Xaa₁ es His; Xaa₂ es Gly o Ala; Xaa₃ es Ala, Asp o Glu; Xaa₄ es Gly; Xaa₅ es Ala o Thr; Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₇ es Thr o Ser; Xaa₈ es Ala, Ser o Thr; Xaa₈ es Asp o Glu; Xaa₁₀ es Ala, Leu o pentilglicina; Xaa₁₁ es Ala o Ser; Xaa₁₂ es Ala o Lys; Xaa₁₃ es Ala o Gln; Xaa₁₄ es Ala, Leu, Met o pentilglicina; Xaa₁₅ es Ala o Glu; Xaa₁₆ es Ala o Glu; Xaa₁₁ es Ala o Glu; Xaa₁₉ es Ala o Val; Xaa₂₀ es Ala o Arg; Xaa₂₁ es Ala o Leu; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile, Val o terc-butilglicina; Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp; Xaa₂₅ es Ala, Trp o Phe; Xaa₂₆ es Ala o Leu; Xaa₂₇ es Ala o Lys; Xaa₂₈ es Ala o Asn; Z₁ es -OH, -NH₂, Gly-Z₂, Gly Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂; siendo Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ independientemente Pro homoprolina, tioprolina o N-metilalanina; y siendo Z₂ -OH o -NH₂; siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₈, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ son Ala; y siempre también si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces al menos uno de Xaa₃ y Xaa₄ es Ala. Los compuestos particulares de fórmula (V) incluyen los que se describen en la PCT Solicitud Serie N° PCT/US98/24210, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds" y que tienen las secuencias de aminoácidos identificadas en el mismo como SEC ID N°s 5-65 y 67-74, en el presente documento las secuencias SEC ID N°s 23-91.

De acuerdo con una realización, se proporcionan compuestos de fórmula (V) donde Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, Val o pentilglicina, más preferentemente Leu o pentilglicina, y Xaa₂₅ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina, más preferentemente Phe o naftilalanina. Estos compuestos serán menos susceptibles a la degradación oxidativa, tanto *in vitro* como *in vivo*, así como durante la síntesis del compuesto.

FÓRMULA VI

También se proporcionan compuestos péptidos descritos en la PCT Solicitud Serie N° PCT/US98/24273, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds", Solicitud de Patente de EE. UU. N°09/554.531, incluyendo los compuestos de fórmula (VI) [SEC ID N° 20]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

donde

- Xaa₁ es His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val, Norleu o 4-imidazopropionilo;
 Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;
 5 Xaa₃ es Ala, Asp o Glu;
 Xaa₄ es Ala, Norval, Val, Norleu o Gly;
 Xaa₅ es Ala o Thr;
 Xaa₆ es Ala, Phe, Tyr o naftilalanina;
 Xaa₇ es Thr o Ser;
 10 Xaa₈ es Ala, Ser o Thr;
 Xaa₉ es Ala, Norval, Val, Norleu, Asp o Glu;
 Xaa₁₀ es Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;
 Xaa₁₁ es Ala o Ser;
 Xaa₁₂ es Ala o Lys;
 15 Xaa₁₃ es Ala o Gln;
 Xaa₁₄ es Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;
 Xaa₁₅ es Ala o Glu;
 Xaa₁₆ es Ala o Glu;
 Xaa₁₇ es Ala o Glu;
 20 Xaa₁₉ es Ala o Val;
 Xaa₂₀ es Ala o Arg;
 Xaa₂₁ es Ala, Leu o Lys-NH^ε-R donde R es Lys, Arg, alcanoílo o cicloalquilalcanoílo C1-10 de cadena lineal o ramificada;
 Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;
 25 Xaa₂₃ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;
 Xaa₂₄ es Ala, Glu o Asp;
 Xaa₂₅ es Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina;
 Xaa₂₆ es Ala o Leu;
 Xaa₂₇ es Lys, Asn, Lys-NH^ε-R o Ala donde R es Lys, Arg, alcanoílo o cicloalquilalcanoílo C1-10 de cadena lineal o ramificada;
 30 Xaa₂₈ es Lys, Asn, Lys-NH^ε-R o Ala donde R es Lys, Arg, alcanoílo o cicloalquilalcanoílo C1-10 de cadena lineal o ramificada;
 Z₁ es -OH,
 35 -NH₂,
 Gly-Z₂,
 Gly Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,
 40 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂,
 45 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂;
 Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina;
 Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y
 50 Z₂ es -OH o -NH₂;

siempre que no más de tres de Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, son Ala; y siempre también si Xaa₁ es His, Arg, Tyr, o 4-imidazopropionilo entonces al menos uno de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ es Ala.

55 Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₁ es His, Ala, Norval o 4-imidazopropionilo. Preferentemente, Xaa₁ es His, o 4-imidazopropionilo o Ala, más preferentemente His o 4-imidazopropionilo.

60 Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₂ es Gly.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₄ es Ala.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₉ es Ala.

65

Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₂₅ es Trp o Phe.

- 5 Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Z₁ es -NH₂.

- 10 Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₃₉ es Ser.

- 15 Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Z₂ es -NH₂.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Z₁ es -NH₂.

- 20 Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que Xaa₂₁ es Lys-NH^E-R donde R es Lys, Arg, alcanoílo C1-C10 de cadena lineal o ramificada.

Los compuestos ejemplares de la fórmula (VI) incluyen aquellos en los que X₂₇ es Lys o Lys-NH^E-R, donde R es Lys, Arg, alcanoílo C1-C10 de cadena lineal o ramificada y X₂₈ es Asn o Ala.

- 25 Otros compuestos de la fórmula (VI) incluyen los que se describen en la PCT Solicitud Serie N° PCT/US98/24273, presentada el 13 de noviembre de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds" ya que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de entre las identificadas en el mismo como SEC ID N° 95-110, e identificadas en el presente documento como SEC ID N° 92-107.

30 FÓRMULA VII

Los compuestos particularmente útiles de acuerdo con la presente invención son los análogos de la exendina con actividad agonista descritos en la Solicitud de Patente de EE. UU. N° 09/003,869, presentada el 7 de enero de 1998, titulada "Use of Exendins And Agonists Thereof For The Reduction of Food Intake", Solicitud de Patente de EE. UU. N° 09/554.531, que incluye compuestos de la fórmula (VII) [SEC ID N° 21]:

- 35 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Thr Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Ser Lys Gln Xaa₁₄ Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
 Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Leu Lys Asn Gly Gly Xaa₃₁
 40 Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z

donde:

- 45 Xaa₁ es His, Arg o Tyr;
 Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;
 Xaa₃ es Asp o Glu;
 Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;
 Xaa₇ es Thr o Ser;
 Xaa₈ es Ser o Thr;
 50 Xaa₉ es Asp o Glu;
 Xaa₁₀ es Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;
 Xaa₁₄ es Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;
 Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;
 Xaa₂₃ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;
 55 Xaa₂₄ es Glu o Asp;
 Xaa₂₅ es Trp, Phe, Tyr, o naftilalanina;
 Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina;
 Xaa₃₉ es Ser, Thr o Tyr; y Z es -OH o -NH₂;
 60 con la condición de que el compuesto no tenga la fórmula o bien la SEC ID N° 1 o 2. Los grupos N-alquil preferidos para la N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina incluyen grupos alquilo inferiores preferentemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. También son útiles en la presente invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (VII).

65

Los análogos ejemplares de la exendina incluyen aquellos en los que Xaa₁ es His o Tyr. Más preferentemente Xaa₁ es His.

Siempre que sean los compuestos en los que Xaa₂ es Gly.

5

Siempre que sean los compuestos en los que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met.

Los compuestos ejemplares incluyen aquellos en los que Xaa₂₅ es Trp o Phe.

10 También se proporcionan compuestos en los que Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es He o Val y Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alquilalanina. Preferentemente la N-alquilalanina tiene un grupo N-alquil de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

De acuerdo con una realización, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son el mismo resto de aminoácido.

15

Siempre que sean compuestos en los que Xaa₃₉ es Ser o Tyr, más preferentemente Ser.

Preferentemente Z es -NH₂.

20 De acuerdo con una realización, se proporcionan compuestos de fórmula (VII) en los que Xaa₁ es His o Tyr, preferentemente Xaa₂ es Gly; Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile o Val; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alquilalanina; y Xaa₃₉ es Ser o Tyr, más preferentemente Ser. Más preferentemente Z es -NH₂.

25

De acuerdo con otra realización, los compuestos ejemplares incluyen los de la fórmula (VII) en los que Xaa₁ es His o Arg; Xaa₂ es Gly; Xaa₃ es Asp o Glu; Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₇ es Thr o Ser; Xaa₈ es Ser o Thr; Xaa₉ es Asp o Glu; Xaa₁₀ es Leu o pentilglicina; Xaa₁₄ es Leu o pentilglicina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile, Val o t-butilglicina; Xaa₂₄ es Glu o Asp; Xaa₂₅ es Trp o Phe; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇, y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, tioprolina, o N-metilalanina; Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y Z es -OH o -NH₂; con la condición de que el compuesto no tiene la fórmula de o SEC ID N^{os} 1 o 2. Más preferentemente Z es -NH₂.

30

De acuerdo con otra realización, siempre que sean compuestos en los que Xaa₁₄ es Leu, Ile, Val o pentilglicina, más preferentemente Leu o pentilglicina, y Xaa₂₅ es Phe, Tyr o naftilalanina, más preferentemente Phe o naftilalanina. Estos compuestos se cree que muestran una duración de acción ventajosa y que se someten menos a la degradación oxidativa, tanto *in vitro* como *in vivo*, así como durante la síntesis del compuesto.

35

FÓRMULA VIII

40 También se proporcionan compuestos descritos en la PCT Solicitud Serie N° PCT/US98/16387, presentada el 6 de agosto de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds", Solicitud de Patente de EE. UU. N° 10/181.102, incluyendo compuestos de la fórmula (VIII) [SEC ID N° 22]:

45 Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Thr Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
Ser Lys Gln Xaa₁₄ Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Leu Xaa₂₇ Xaa₂₈ Gly Gly Xaa₃₁
Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z

donde:

50

Xaa₁ es His, Arg, Tyr o 4-imidazopropionilo;

Xaa₂ es Ser, Gly, Ala o Thr;

Xaa₃ es Asp o Glu;

Xaa₆ es Phe, Tyr o naftilalanina;

55

Xaa₇ es Thr o Ser;

Xaa₈ es Ser o Thr;

Xaa₉ es Asp o Glu;

Xaa₁₀ es Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met;

Xaa₁₄ es Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met;

60

Xaa₂₂ es Phe, Tyr o naftilalanina;

Xaa₂₃ es Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met;

Xaa₂₄ es Glu o Asp;

Xaa₂₅ es Trp, Phe, Tyr, o naftilalanina;

Xaa₂₇ es Lys, Asn, o Lys-NH^ε-R donde R es Lys, Arg, alcanoílo o cicloalquilalcanoílo C1-10 de cadena lineal o ramificada;

65

Xaa₂₈ es Lys, Asn, o Lys-NH^E-R donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalquilalcanóilo C1-10 de cadena lineal o ramificada;

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alkilglicina, N-alkilpentilglicina o N-alkilalanina;

Xaa₃₉ es Ser, Thr o Tyr; y

Z es -OH o NH₂;

con la condición de que el compuesto no tenga la fórmula de cualquiera de las SEC ID N^{os} 1 o 2. Los compuestos adecuados de la fórmula (VIII) incluyen los compuestos descritos en la PCT Solicitud Serie N° PCT/US98/16387, presentada el 6 de agosto de 1998, titulada "Novel Exendin Agonist Compounds," Solicitud de Patente de EE. UU. N° 10/181,102, que tiene las secuencias de aminoácidos de las SEC ID N^{os} 5-39 en el mismo, identificado en el presente documento como SEC ID N^{os} 108-142.

Los análogos de exendina ejemplares de fórmula (VIII) incluyen aquellos en los que Xaa₁ es His, Tyr o 4-imidazopropionilo. Más preferentemente, Xaa₁ es His o 4-imidazopropionyl.

Se proporcionan los compuestos de fórmula (VIII) en los que Xaa₂ es Gly.

Se proporcionan los compuestos de fórmula (VIII) en los que Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met.

Se proporcionan los compuestos de fórmula (VIII) en los que Xaa₂₅ es Trp o Phe.

Se proporcionan los compuestos de fórmula (VIII) en los que

Xaa₂₇ es Lys o Lys-NH^E-R donde R es Lys, Arg, alcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada y Xaa₂₈ es Asn.

También se proporcionan compuestos de fórmula (VIII) en los que Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile o Val y Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alkilalanina. De acuerdo con una realización, Xaa₃₉ es Ser o Tyr. Se proporcionan compuestos en los que Xaa₃₉ es Ser. Preferentemente, Z es -NH₂.

De acuerdo con una realización, se proporcionan compuestos de fórmula (VIII) en los que Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile o Val; Xaa₂₇ es Lys o Lys-NH^E-R donde R es Lys, Arg, alcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada, y Xaa₂₈ es Asn; y Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alkilalanina.

En otra realización. Las exendinas y análogos de exendina de la invención no incluyen los péptidos de las SEC ID N^{os} 3-14. En una realización, los análogos de la exendina incluyen los análogos de Fórmulas (I-VIII), con la condición de que los análogos no incluyen los péptidos de las SEC ID N^{os} 1-2.

También son útiles en el ámbito de la presente invención géneros más estrechos de compuestos de las fórmulas desveladas, por ejemplo, las fórmulas I a VIII, que tienen péptidos de varias longitudes, por ejemplo géneros de compuestos que no incluyen péptidos que tienen una longitud de más de 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 o 38 restos de aminoácidos.

Las exendinas y los agonistas análogos de la exendina que son péptidos, descritos en el presente documento se pueden preparar por medio de purificación de péptidos como se describe, por ejemplo, en Eng, et al., J. Biol. Chem. 265:20259-62, 1990; y Eng, et al., J. Biol. Chem. 267:7402-05, 1992, que se incorpora en el presente documento por referencia. De manera alternativa, las exendinas, agonistas peptídicos de exendina y agonistas análogos de la exendina se puede preparar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Raufman, et al., J. Biol. Chem. 267:21432-37, 1992 utilizando técnicas de síntesis de péptidos en fase sólida, por ejemplo, utilizando un sintetizador de péptidos automático o semiautomático. Típicamente, utilizando tales técnicas, una aminoácido protegido α -N-carbamóil y un aminoácido fijado a la cadena peptídica en crecimiento sobre una resina se acoplan a temperatura ambiente en un disolvente inerte tal como la dimetilformamida, N-metilpirrolidona o cloruro de metileno en presencia de agentes de acoplamiento tales como la diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenxotriazol en presencia de una base tal como diisopropiletilamina. El grupo protector α -N-carbamóil se retira de la resina-péptido resultante utilizando un reactivo tal como el ácido trifluoroacético o piperidina, y se repite la reacción de acoplamiento con el nuevo aminoácido N-prottegido deseado que se va a añadir a la cadena peptídica. Los grupos N-protectores se conocen bien en la técnica, con, por ejemplo, el t-butiloxicarbonilo (tBoc) y fluoronilmetoxicarbonilo (Fmoc).

Los disolventes, derivados de aminoácidos y la resina 4-metilbenxihidril-amina que se utiliza en el sintetizador de péptidos se pueden adquirir en Applied Biosystems Inc. (Foster City, CA). Los siguientes aminoácidos protegidos de cadena lateral se pueden adquirir en Applied Biosystems, Inc.: BSD-112344.1-Arg(Pmc), Boc-Thr(Bzl), Fmoc-Thr(t-Bu), Boc-Ser(Bzl), Fmoc-Ser(t-Bu), Boc-Tyr(BrZ), Fmoc-Tyr(t-Bu), Boc-Lys(Cl-Z), Fmoc-Lys(Boc), Boc-Glu(Bzl), Fmoc-Glu(t-Bu), Fmoc-His(Trt), Fmoc-Asn(Trt), y Fmoc-Gln(Trt). Boc-His(BOM) se puede adquirir en Applied Biosystems, Inc. o Bachem Inc. (Torrance, CA). El anisol, dimetilsulfuro, fenol, etanditiol, y tioanisol se puede obtener en Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Air Products and Chemicals (Allentown, PA) suministra HF.

El éter etílico, ácido acético y metanol se puede adquirir en Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

La síntesis de péptidos en fase sólida se puede llevar a cabo con un sintetizador automático de péptidos (Modelo 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) utilizando el sistema NMP/HOBt (Opción 1) y los productos químicos tBoc y Fmoc (véase el Manual del Usuario de Applied Biosystems del ABI 430A Peptide Synthesizer, Versión 1.3B 1 de julio de 1988, sección 6, pp. 49-70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) con sellado. Las resinas-péptido-Boc se puede escindir con HF (-50 °C a 0 °C, 1 hora). El péptido se puede extraer de la resina con agua y ácido acético alternos, y el filtrado se liofiliza. Las resinas-péptido-Fmoc se pueden escindir de acuerdo con los métodos de referencia (Introducción a las Técnicas de Escisión, Applied Biosystems, Inc., 1990, pp. 6-12). Los péptidos también se pueden utilizar un Advanced Chem Tech Synthesizer (Model MPS 350, Louisville, Kentucky).

Los péptidos se pueden purificar por RP-HPLC (de preparación y analítica) utilizando un sistema Waters Delta Prep 3000. Una columna de preparación C4, C8 o C18 (10 μ , 2,2 x 25 cm; Vydac, Hesperia, CA) se puede utilizar para aislar péptidos, y se puede determinar la pureza utilizando una columna analítica C4, C8 o C18 (5 μ , 0,46 x 25 cm; Vydac). Se pueden suministrar los disolventes (A=0,1 % TFA/agua y B=0,1 % TFA/CH₃CN) a la columna analítica a una tasa de flujo de 1,0 ml/min y a la columna de preparación a 15 ml/min. Se puede llevar a cabo el análisis de aminoácidos en el sistema Waters Pico Tag y se puede procesar utilizando el programa Maxima. Los péptidos se pueden hidrolizar por hidrólisis ácida en fase de vapor (115°C, 20-24 h). Los hidrolizados se pueden derivar y analizar por métodos de referencia (Cohen, et al., The Pico Tag Method: A Manual of Advanced Techniques for Amino Acid Analysis, pp. 11-52, Millipore Corporation, Milford, MA (1989)). Se puede llevar a cabo un análisis de bombardeo atómico rápido con el M-Scan, Incorporado (West Chester, PA). La calibración de masa se puede llevar a cabo utilizando yoduro de cesio o yoduro de cesio/glicerol. Se puede llevar a cabo el análisis de ionización por desorción de plasma utilizando la detección de tiempo de vuelo en un espectrómetro de masas Bio-Ion 20 Applied Biosystems. Se puede llevar a cabo la espectroscopia de masas por electrospray en una máquina VG-Trio.

Las exendinas y agonistas análogos de la exendina que son péptidos se pueden preparar también utilizando técnicas de ADN recombinante, utilizando métodos conocidos ahora en la técnica. Véase, por ejemplo, Sambrook et al., Molecular CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2d Ed., Cold Spring Harbor (1989). De manera alternativa, tales compuestos se pueden producir por métodos de síntesis de péptidos en fase homogénea. Los compuestos no peptídicos útiles en la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los aminoácidos que contienen fosfato y los péptidos que contienen tales aminoácidos, se pueden preparar utilizando métodos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Bartlett and Landen, Biorg. Chem. 14:356-377 (1986).

Las exendinas y agonistas análogos de la exendina se puede formular en composiciones farmacéuticas para la administración a sujetos, incluyendo seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas incluyen preferentemente una cantidad de una exendina o agonista análogo de la exendina eficaz para reducir el peso corporal del sujeto, reducir el IMC, alterar la composición corporal, tratar la diabetes, disminuir la glucosa en la sangre en ayunas, o reducir la glucosa posprandial en la sangre y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles en estas composiciones farmacéuticas incluyen, por ejemplo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como la seroalbúmina humana, sustancias tampón tal como los fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato magnésico, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en la celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietilen-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones desveladas en el presente documento se pueden administrar por vía parenteral, oral, por inhalación en aerosol, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por medio de un reservorio implantado. El término "parenteral" como se utiliza en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En una realización, las composiciones se administran por medio de una bomba de infusión o inyección subcutánea de liberación lenta, liberación extendida, liberación sostenida o formulación de acción prolongada. En una realización, las inyecciones subcutáneas se administran una vez por semana.

Cualquiera de las exendinas o agonistas análogos de las exendinas se pueden administrar en la forma ácida o amida. Adicionalmente, cualquiera de las exendinas o agonistas análogos de la exendina pueden formar sales con varios ácidos orgánicos e inorgánicos y bases. Tales sales incluyen, sin limitación, sales preparadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido toluensulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, y ácido alcanforsulfónico. Las sales preparadas con bases incluyen, sin limitación, sales de amonio, sales alcalimetálicas, por ejemplo, sales de sodio y potasio, y sales alcalinotérreas, por ejemplo, sales de calcio y magnesio. Las sales acetato, hidrocloreto, y trifluoroacetato son ejemplos particulares. Las sales se pueden formar por medios convencionales, como haciendo reaccionar las formas de ácido libre o base del producto con uno o más equivalentes de la base apropiada o ácida en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble, o en un disolvente tal como el agua que se elimina en vacío o por secado en congelación o por intercambio de iones de una sal existente por otro ion en una resina de intercambio

de iones adecuada.

En una realización, la vía de administración da como resultado una concentración media en el plasma de exendina o agonista análogo de la exendina mayor o igual de aproximadamente 170 pg/ml durante un periodo de al menos aproximadamente 4, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, al menos aproximadamente 15, o al menos aproximadamente 16 semanas; o al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, o al menos aproximadamente 12 meses. En otra realización, la vía de administración da como resultado una concentración mínima en el plasma de exendina o el agonista análogo de la exendina mayor o igual de aproximadamente 170 pg/ml durante un periodo de al menos aproximadamente 4, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, al menos aproximadamente 15, o al menos aproximadamente 16 semanas; o al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, o al menos aproximadamente 12 meses. Se puede utilizar cualquier vía de administración en los presentes métodos siempre que la administración dé como resultado una concentración media en el plasma de exendina o agonista análogo de la exendina de al menos aproximadamente 170 pg/ml, aproximadamente 175 pg/ml, aproximadamente 200 pg/ml, aproximadamente 225 pg/ml, aproximadamente 250 pg/ml, aproximadamente 300 pg/ml, aproximadamente 350 pg/ml, aproximadamente 400 pg/ml, aproximadamente 450 pg/ml, aproximadamente 500 pg/ml, aproximadamente 550 pg/ml, o aproximadamente 600 pg/ml. En otras realizaciones, la concentración media de la exendina o el agonista análogo de la exendina está entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En otras realizaciones más, la concentración media en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de peso, la reducción de la glucosa, la alteración de la composición corporal, etc., equivalente a la que se observa con una concentración determinada de exendina-4. Estas concentraciones medias se mantienen durante un periodo de al menos aproximadamente 4, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, al menos aproximadamente 15, o al menos aproximadamente 16 semanas; o al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, o al menos aproximadamente 12 meses. En otra realización más, la vía de administración da como resultado una concentración mínima sostenida en el plasma de exendina o del agonista análogo de la exendina de mayor o igual de aproximadamente 170 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 175 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 200 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 225 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 250 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 300 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 350 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 400 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 450 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 500 pg/ml, mayor o igual de aproximadamente 550 pg/ml, o mayor o igual de aproximadamente 600 pg/ml. En otras realizaciones, la concentración mínima de la exendina o el agonista análogo de la exendina están entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 600 pg/ml o entre al menos aproximadamente 170 pg/ml y 350 pg/ml. En otras realizaciones más, la concentración mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro, mayor de 50 pmoles/litro, mayor de 60 pmoles/litro, mayor de 70 pmoles/litro, mayor de 80 pmoles/litro, mayor de 90 pmoles/litro, mayor de 100 pmoles/litro, mayor de 110 pmoles/litro, mayor de 120 pmoles/litro, mayor de 130 pmoles/litro, mayor de 140 pmoles/litro, o mayor de 150 pmoles/litro. En otras realizaciones más, la concentración mínima en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 150 pmoles/litro o mayor de 40 pmoles/litro pero menor de 80 pmoles/litro. En una realización, la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4. En otras realizaciones, la concentración de la exendina o el agonista análogo de la exendina es la concentración de exendina o agonista análogo de la exendina que da como resultado un efecto biológico o terapéutico, por ejemplo, la reducción de peso, la reducción de la glucosa, la alteración de la composición corporal, etc., equivalente a la que se observa con una concentración determinada de exendina-4. Estas concentraciones mínimas se mantienen durante un periodo de al menos aproximadamente 4, al menos aproximadamente 5, al menos aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, al menos aproximadamente 12, al menos aproximadamente 13, al menos aproximadamente 14, al menos aproximadamente 15, o al menos aproximadamente 16 semanas; o al menos aproximadamente 5, al menos

aproximadamente 6, al menos aproximadamente 7, al menos aproximadamente 8, al menos aproximadamente 9, al menos aproximadamente 10, al menos aproximadamente 11, o al menos aproximadamente 12 meses. Las concentraciones en el plasma de exendina o el agonista análogo de la exendina se pueden medir utilizando cualquier método disponible.

5 Las concentraciones medias se pueden determinar sobre todo el periodo de tiempo de interés, o de manera alternativa, en una subunidad del periodo de tiempo de interés. Por ejemplo, y sin limitación, la concentración media diaria de una exendina o agonista análogo de la exendina durante un periodo de una semana, un mes, tres, meses, seis meses, nueve meses o un año; la concentración media semanal durante un periodo de un mes, tres, meses, seis meses, nueve meses o un año; o la concentración media mensual durante seis meses, nueve meses o un año; etc. Se debería reconocer que las concentraciones promedio (medias) englobarán mediciones individuales que estén por encima o debajo de la media. Por lo tanto, cualquier medición determinada de la concentración puede estar por debajo de la media mínima deseada siempre que el valor medio durante el periodo de tiempo deseado esté en o por encima del valor mínimo requerido. Como se utiliza en el presente documento en referencia a la concentración, la expresión "media o mínima" se refiere a la alternativa y se debería leer como o la concentración media o la concentración mínima.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser en suspensión acuosa u oleosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica, utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable o una suspensión en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos como medio disolvente o suspensores. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo simple incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva, el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden contener también un diluyente alcohólico de cadena larga, tal como la carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo las emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos que se utilizan habitualmente, tales como TWEEN, extensores y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se utilizan habitualmente en la fabricación de formas sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también pueden utilizarse para los fines de la formulación.

35 Las formulaciones parenterales pueden ser una dosis única en embolada, en infusión, o una dosis embolada de carga seguida por una dosis de mantenimiento. Estas composiciones se pueden administrar de acuerdo con cualquier programación de dosificación descrita en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier dosificación aceptable por vía oral que incluyen, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para su uso oral, los vehículos que se utilizan habitualmente incluyen la lactosa y el almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como el estearato magnésico. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen la lactosa y el almidón de maíz seco. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para su uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, se pueden añadir también ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se funde en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen la manteca de coco, cera de abeja o polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar tópicamente. La aplicación tópica puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar los parches tópicos transdérmicos.

Para las aplicaciones tópicas, se pueden formular las composiciones farmacéuticas en un ungüento adecuado que contiene el principio activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno compuesto, cera emulsionante y agua. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una crema o loción adecuadas que contienen los principios activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cetil ésteres de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, y agua.

Para su uso oftálmico, las composiciones se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina isotónica estéril con el pH ajustado, o, preferentemente como soluciones en solución salina isotónica estéril con el pH ajustado, bien con o sin un conservante tal como el cloruro de benzalconio. De manera alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento como la vaselina.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar también por inhalación o aerosol nasal. Tales composiciones se preparan en solución en solución salina fisiológica, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

La cantidad de exendina o de agonistas análogos de la exendina que se pueden combinar con los materiales vehiculantes para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que se trate y el modo de administración particular. Las composiciones se pueden formular de forma que se administre una dosificación de entre 0,1-1000 pmoles/kg de peso corporal/minuto (cuando se administra en infusión) de exendina o agonista análogo de la exendina a un paciente que recibe estas composiciones. En algunas realizaciones de la invención, la dosificación es 1-10 pmoles/kg de peso corporal/minuto (cuando se administra por infusión). En una realización la dosificación es 0,5-2,0 pmoles/kg/min cuando se administra por infusión intravenosa. La composición puede administrarse como una dosis única, múltiples dosis, o sobre un periodo de tiempo establecido. En una realización, la dosificación es aproximadamente de 0,8 mg de una formulación de acción prolongada que contiene aproximadamente un 5 % de exendina, agonista de exendina o agonista análogo de la exendina por ejemplo, la exendina-4. En realizaciones adicionales, la dosificación es aproximadamente de 1,0, aproximadamente de 1,25, aproximadamente de 1,5, aproximadamente de 1,75, aproximadamente de 2,25, aproximadamente de 2,5, aproximadamente de 2,75, aproximadamente de 3,0, aproximadamente de 3,25, aproximadamente de 3,5, aproximadamente de 3,75, aproximadamente de 4,0, aproximadamente de 4,25, aproximadamente de 4,5, aproximadamente de 4,75, o aproximadamente de 5,0 mg de una formulación de acción prolongada que contiene aproximadamente un 5 % de exendina, agonista de exendina, o agonista análogo de la exendina por ejemplo, exendina-4. Se reconocerá que la dosificación exacta variará con el porcentaje de exendina y la cantidad de vehículos y/o excipientes en la formulación particular. Está viene la experiencia de los expertos en la técnica hacer tales ajustes con el fin de obtener las concentraciones deseadas en el plasma de una exendina o agonista análogo de la exendina que se describe en el presente documento. Se debería señalar que se puede utilizar cualquier combinación de dosis y vías de administración siempre que se alcance el nivel terapéuticamente eficaz deseado de la exendina o el agonista análogo de la exendina.

En una realización la exendina o los agonistas análogos de la exendina se administran a los pacientes que se identifican como que tienen sobrepeso, son obesos, diabéticos o una combinación de los mismos. En otra realización, la exendina o agonistas de la exendina o análogos de la misma se administran por inyección una vez a la semana, o por infusión continua por medio de una bomba. En otra realización más, la exendina o los agonistas análogos de la exendina se formulan para su administración a partir de un depósito subcutáneo durante un periodo de días, semanas o meses.

En otra realización las exendinas o agonistas análogos de la exendina se formulan en una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada. En una realización, la formulación sostenida comprende un polímero biocompatible, una exendina. O un agonista análogo de la exendina, y un azúcar. Las formulaciones ejemplares se desvelan en la Solicitud de Patente de EE. UU. Serie Nº 09/942.631, presentada el 31 de agosto de 2001 (ahora Patente de EE. UU. Nº 6.824.822) y la Solicitud Serie Nº 11/312,371 relacionada, presentada el 21 de diciembre de 2005; Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/419.388, presentada el 17 de octubre de 2002 y las Solicitudes de Patente de EE. UU. Series Nºs 10/688.786 y 10/688.059 relacionadas presentadas el 17 de octubre de 2003; Solicitud Provisional de EE. UU. Nº 60/757.258, presentada el 9 de enero de 2006; Solicitud Provisional de EE. UU. Serie Nº 60/563.245, presentada el 15 de abril de 2004 y la Solicitud de Patente de EE. UU. Nº 11/104.877, presentada el 13 de abril de 2005; y U.S. Solicitud Serie Nº 11/107,550, presentada el 15 de abril de 2005. Tales formulaciones se pueden administrar, por ejemplo, por inyección subcutánea, una vez por semana.

Las composiciones de liberación sostenida se pueden preparar por un proceso de separación de fases. El proceso general para producir una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada comprende micropartículas que contienen una exendina o un agonista análogo de la exendina y sacarosa por tamaño de lote de 1 kg como se describe posteriormente.

Se crea una emulsión de agua en aceite con la ayuda de un homogeneizador. Los homogeneizadores adecuados incluyen un homogeneizador en línea Megatron MT-V 3-65 F/FF/FF, Kinematica AG, Suiza. La fase acuosa de la emulsión se puede preparar disolviendo una exendina o un agonista análogo de la exendina, por ejemplo, la exendina-4, y excipientes tales como la sacarosa en agua. La concentración de la exendina en la solución resultante puede ser desde aproximadamente 50 mg/g a aproximadamente 100 mg/g. Por ejemplo, cuando el fármaco es exendina-4, la concentración del fármaco en solución puede ser desde aproximadamente 30 g a aproximadamente 60 g por 600 g de agua. En una realización particular, se disuelven 50 g de exendina-4 y 20 g de sacarosa en 600 g de agua para irrigación (WFI). Las cantidades específicas enumeradas anteriormente representan una carga nominal sin el ajuste para compensar la fuerza del contenido peptídico específico para el lote de exendina-4 que se

utiliza. La fase oleosa de la emulsión se prepara disolviendo el polímero PLGA (por ejemplo 930 g de PLGA DL4A 50:50 purificado (Alkermes, Inc.) en cloruro de metileno (14,6 kg o el 6 % p/p)).

La fase acuosa se añade entonces a la fase oleosa para formar una emulsión gruesa con un mezclador por encima durante aproximadamente tres minutos. Luego, la emulsión gruesa se homogeniza a aproximadamente 21300 rpm a temperatura ambiente durante tres periodos a discreción. Esto tendrá que dar como resultado una gota de emulsión interna con un tamaño de menos de 1 micrómetro. Se entiende que la formación de emulsión interna se puede conseguir utilizando cualquier medio adecuado. Los medios adecuados de formación de emulsión incluyen, pero no se limita a estos, la homogeneización como se describe anteriormente y la sonicación.

Se lleva a cabo entonces una etapa de coacervación añadiendo aceite de silicona (21,8 kg de Dimeticona, NF, 350 cs) durante un periodo de tiempo menor o igual a aproximadamente 5 minutos para la emulsión interna. Esto es equivalente a una relación de 1,5:1, de aceite de silicona respecto a cloruro de metileno. El cloruro de metileno de la solución de polímero se divide del aceite de silicona y comienza a precipitar el polímero alrededor de la fase acuosa que contiene la exendina, dando lugar a la microencapsulación. Las microsferas embrionarias formadas de esta manera son blandas y tienen que endurecerse. Frecuentemente, se permite que las microsferas embrionarias reposen durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, menos de un minuto o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos antes de proceder al paso de endurecimiento de la microsfera.

Las microsferas embrionarias se transfieren inmediatamente a una mezcla disolvente de heptano/etanol. El volumen de la mezcla heptano/etanol necesaria se puede determinar basándose en el tamaño del lote de las microsferas, típicamente en una proporción de 16:1 de disolvente heptano/etanol respecto al cloruro de metileno. Por ejemplo, se pueden utilizar aproximadamente 210 kg de heptano y 23 kg de etanol en un depósito removiendo, enfriado a 3 °C. Esta mezcla de disolventes endurece las microsferas extrayendo el cloruro de metileno adicional de las microsferas. Esta etapa de endurecimiento puede designarse también como inactivación. Después de inactivarse durante una hora a 3 °C, la mezcla disolvente o se decanta y se añade heptano reciente (13 kg) a 3 °C y se mantiene durante 1 hora para eliminar el aceite de silicona residual, el etanol y el cloruro de metileno de la superficie de la microsfera o se lleva directamente a la etapa de recolección.

Al final de la etapa de inactivación o de decantación/lavado, las microsferas se transfieren y recolectan, por ejemplo, en un 12" Sweco Pharmasep Filter/Dryer Model PH12Y6. En este ejemplo, el filtrador/secador utiliza una bandeja de recolección multicapa de 25 micrómetros y se conecta a un motor que produce la vibración de la bandeja durante la recolección y el secado. Se puede llevar a cabo un aclarado final con heptano (6 kg a 3 °C) para asegurar el máximo de transferencia en línea y para eliminar cualquier exceso de aceite de silicona. Las microsferas se pueden secar entonces en vacío con o sin una purga constante de gas nitrógeno a una tasa controlada, por ejemplo, 3 a 10 horas (por ejemplo, 6 horas) a 3 °C; 3 a 10 horas de desnivelado a 41 °C (por ejemplo, 6 horas); y el mantenimiento durante un largo periodo (por ejemplo, 80-90 horas) a 41 °C.

Tras la terminación del secado, las microsferas se disponen en un vaso de recolección, se cuelan a través de un tamiz de 150 µm, y se almacenan a aproximadamente -20 °C hasta el llenado.

Un proceso general alternativo para producir una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada que comprende micropartículas que contienen una exendina, agonista de exendina o agonista análogo de la exendina y sacarosa es el siguiente:

Se crea una emulsión de agua en aceite con la ayuda de un sonicador. Los sonicadores adecuados incluyen Vibracell VCX 750 con cabeza de sonda modelo CV33, Sonics and Materials Inc., Newtown, CT. La fase acuosa de la emulsión se prepara disolviendo una exendina, por ejemplo la exendina-4, y excipientes tales como la sacarosa en agua. La concentración del fármaco en la solución resultante puede ser desde aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. Por ejemplo, cuando el fármaco es la exendina-4, la concentración del fármaco en solución puede ser desde aproximadamente 3,28 g a aproximadamente 6,55 g por cada 65,5 g de agua. En una realización particular, 5,46 g de exendina-4 y 2,18 g de sacarosa se disuelven en 65,5 g de agua para irrigación o WFI. Las cantidades específicas enumeradas anteriormente representan un 4 % más de la carga diana con el fin de compensar las pérdidas en la esterilización por filtro de los componentes. La fase oleosa de la emulsión se prepara disolviendo el polímero PLGA (por ejemplo, 97,7 g de PLGA DL4A 50:50 purificado (Alkermes, Inc.)) en cloruro de metileno (1539 g o el 6 % p/v).

La fase acuosa se añade entonces a la fase oleosa durante un periodo de aproximadamente 3 minutos mientras se sonica a una amplitud del 100 % a temperatura ambiente. La fase acuosa que contiene la sacarosa/exendina-4 se carga en el reactor de coacervación. El reactor se remueve entonces a 1.400 a 1.600 rpm, con una sonicación adicional al 100 % de amplitud durante 2 minutos, seguido por un reposo de 30 segundos, y luego 1 minuto más de sonicación. Esto da como resultado un tamaño de gota de emulsión interna de menos de 0,5 micrómetros. Se entiende que la formación de emulsión interna se puede conseguir utilizando cualquier medio. Los medios adecuados de formación de la emulsión incluyen, pero no se limitan a estos, la sonicación como se ha descrito anteriormente y la homogeneización.

Se lleva a cabo entonces una etapa de coacervación añadiendo aceite de silicona (2.294 g de Dimeticona, NF, 350 cs) en un periodo de tiempo de menos de cinco minutos a la emulsión interna. Esto es equivalente a una proporción de 1,5:1, de aceite de silicona respecto a cloruro de metileno. El cloruro de metileno de la solución de polímero se divide del aceite de silicona y comienza a precipitar el polímero alrededor de la fase acuosa que contiene la exendina, lo que da lugar a la microencapsulación. Las microsferas embrionarias formadas así son blandas y se necesita que se endurezcan. Frecuentemente, a las microsferas embrionarias se les permite reposar durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, de menos de 1 minuto o desde aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos antes de proceder a la etapa de endurecimiento de las microsferas.

Las microsferas embrionarias se transfieren inmediatamente en una mezcla disolvente de heptano/etanol. El volumen de la mezcla heptano/etanol necesario se puede determinar basándose en el tamaño del lote de microsferas. En el presente ejemplo, se utilizan aproximadamente 22 kg de heptano y 2.448 g de etanol en un depósito con agitación (350 a 450 rpm), enfriado a 3 °C. Esta mezcla disolvente endurece las microsferas extrayendo el cloruro de metileno adicional de las microsferas. Esta etapa de endurecimiento se designa también como inactivación. Después de inactivarse durante 1 hora a 3 °C, la mezcla de disolvente se decanta y se añade heptano nuevo (13 kg) a 3 °C y se deja en reposo durante una hora para aclarar el aceite de silicona, etanol y cloruro de metileno residual de la superficie de las microsferas.

Al final de la etapa de aclarado, las microsferas se transfieren y recolectan, por ejemplo en una bandeja multicapa de 20 micrómetros con 15,24 cm (6") de diámetro dentro de una cámara de secado con forma cónica que actúa como un filtro sin salida. Se lleva a cabo un aclarado final con heptano (6 kg a 4 °C) para asegurar el máximo de transferencia lineal. Las microsferas se secan entonces con una purga constante de gas nitrógeno a una tasa controlada, por ejemplo, según la siguiente programación: 18 horas a 3 °C; 24 horas a 25 °C; 6 horas a 35 °C; y 42 horas a 38 °C.

Tras terminar el secado, las microsferas se depositan en un vaso de recolección de teflón/acero inoxidable esterilizado unido en el cono de secado. El vaso de recolección se sella, se retira del cono de secado y se almacena a -20 °C ± 5 °C hasta el llenado. El material restante en el cono al desmontarlo para la limpieza se toma para el análisis de contenido de fármaco.

Ejemplos no limitantes de polímeros PLG específicos adecuados para su uso en los métodos generales descritos anteriormente se enumeran posteriormente. Los polímeros enumerados se pueden obtener en Lakeshore Biomaterials of Birmingham, Alabama, o Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Alemania, aunque hay otras fuentes disponibles, y se pueden describir de la siguiente manera:

Polímero 2A: Poli(lactida-co-glicolida); proporción lactida:glicolida 50:50; P.Mol.12,3 kD; IV=0,15 (dl/g).

Polímero 4A: Poli(lactida-co-glicolida); proporción lactida:glicolida 50:50; P.Mol. 45-64 kD; IV=0,45-0,47 (dl/g).

Se sabe en la técnica (Véase, por ejemplo, Peptide Acylation by Poly(α -Hydroxy Esters) por Lucke et al., Pharmaceutical Research, Vol. 19, N° 2, p. 175-181, febrero de 2002) que las proteínas y los péptidos que se incorporan en las matrices PLG se pueden alterar indeseadamente (por ejemplo, degradar o modificar químicamente) como resultado de la interacción con los productos de degradación de la PLG o impurezas que permanecen tras la reparación del polímero. Como tal, los polímeros PLG que se utilizan en la preparación de las formulaciones de micropartículas descritos en el presente documento se pueden purificar antes de la preparación de las composiciones de liberación sostenida utilizando métodos de purificación reconocidos en la técnica.

Unas dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la exendina particular o los agonistas de exendina o análogos de los mismos la edad del paciente, peso corporal, salud general, género, y dieta, y el tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad en particular que se va a tratar. El juicio de tales factores por los médicos encargados está en la experiencia habitual de la técnica. La cantidad de exendina o agonista de exendina o análogos de los mismos dependerá también de paciente individual que se va a tratar, la vía de administración, el tipo de formulación, las características del compuesto que se utilice, y la gravedad de la enfermedad y el efecto deseado. Las cantidades de exendina o agonistas de la exendina o análogos de los mismos se pueden determinar por principios farmacológicos y farmacocinéticos bien conocidos en la técnica.

Ejemplos

Se evaluaron las características farmacocinéticas de una formulación de liberación de acción prolongada (LAR) de exenatida en un estudio multicéntrico, controlado por placebo, doble ciego, de distribución aleatoria, en sujetos con diabetes tipo 2. La población de estudio consistía en 45 individuos con diabetes tipo 2 tratados con un régimen estable de metformina o manejados con modificación de la dieta y ejercicio durante al menos 3 meses antes de la exploración. Los sujetos, hombres o mujeres, tenían entre 18 a 75 años de edad con un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m² a 45 kg/m², inclusive, en la exploración, y HbA_{1c} de 7,1 % a 11,0 %, inclusive, en la exploración.. El estudio comparaba dosis múltiples de una formulación de liberación de acción prolongada de exenatida que se administraba una vez a la semana durante 15 semanas por inyección subcutánea (SC). El estudio también se

realizaba para examinar los efectos de tal administración en el peso corporal de los sujetos y las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial. Los sujetos se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento respectivos en una proporción 1:1:2:2

- 5 (A1:A2:B:C [Tabla 3]) antes del periodo de introducción. Durante el periodo de introducción de 3 días doble ciego, los sujetos se auto administraron 5 µg de exenatida (grupos B y C) o un volumen equivalente de placebo (grupos A₁ y A₂) SC, BID, 15 minutos antes de las comidas por la mañana y la tarde. Este periodo de introducción de 3 días se diseñó para exponer a los sujetos a la exenatida antes de la administración de exenatida LAR para determinar si un sujeto podía mostrar una sensibilidad aguda a la exenatida.

10

Tabla 3

	Periodo de introducción			Periodo de tratamiento		
	3 días Doble Ciego			15 semanas Doble Ciego		
Grupo	Medicación de introducción	Dosis (mg)*	Volumen de dosis (ml)	Medicación de estudio	Dosis (mg)**	Vol. Dosis ***
A ₁	Placebo BID	-	0,02	Placebo LAR QW	-	X
A ₂	Placebo BID	-	0,02	Placebo LAR QW	-	Y
B	Exenatida BID	5	0,02	Exenatida LAR QW	0,8	X
C	Exenatida BID	5	0,02	Exenatida LAR QW	2,0	Y
BID es dos veces al día QW es una vez a la semana * Dosis de exenatida (exendina-4) ** Dosis de formulación LAR que contiene un 5 % de exenatida (exendina-4) *** A los Grupos con la misma letra se les dieron volúmenes iguales de medicación						

- 15 Durante el periodo de introducción de tres días se les dio instrucciones a los sujetos para que ayunaran (nada de comida o bebida, excepto agua) durante al menos 8 horas comenzando la tarde antes de cada visita. La medicación de introducción (5 µg de exenatida [exendina-4] o placebo) se administró SC, BID, a los 15 minutos antes de cada comida por la mañana y por la tarde. Si se saltaban una comida, se administraba la medicación de introducción seguido por un tentempié 15 minutos después. Las administraciones se dieron no antes de 6 horas de separación. Los sujetos recibieron o 5 µg de exenatida subcutáneamente, o una dosis volumen equivalente de placebo, dos veces al día (BID). La inyección de exenatida (Exenatida BID) que se utiliza en este estudio era una solución clara,
- 20 transparente, estéril con conservantes para inyección SC que contiene exenatida (exendina-4) en tampón de acetato sódico, pH 4,5, manitol al 4,3 % como modificador de iso-osmolalidad y un 0,22 % de metacresol como conservante. La fuerza de la inyección de exenatida es de 0,25 mg/ml de exendina-4. La inyección de placebo es la misma que la de la formulación activa de la inyección de exenatida excepto que se omite el principio activo (exendina-4).

- 25 Durante el periodo de tratamiento de 15 semanas, los sujetos recibieron inyecciones subcutáneas semanales de exenatida LAR, o a 0,8 mg o 2,0 mg por dosis, o un volumen dosis equivalente de placebo LAR. Los sujetos también se controlaron durante 12 semanas después del periodo de tratamiento para la evaluación de seguridad y farmacocinética.

- 30 La exenatida LAR es una formulación de liberación sostenida de exenatida (exendina-4) diseñado para proporcionar exenatida liberada sobre un periodo que varía entre 7 a 91 días. La exenatida LAR que se utilizaba en este estudio contenía, sobre una base de p/p, el 5 % de exenatida, 2 % de sacarosa, y 93 % de MEDISORB® 50:50 poli D, ácido L-láctico co-glicólico. El vial contenía el polvo blanco o blanco sucio seco (2,8 mg de microsferas de exenatida LAR) se almacenó congelado en un congelador con una temperatura registrada de ≤ -20 °C ± 5 °C en el sitio del estudio.
- 35 El placebo LAR era el mismo que la formulación activa de exenatida LAR excepto que el principio activo (exenatida) se sustituyó con un 0,5 % de sulfato amónico.

- Los sujetos se controlaron semanalmente en cuanto al peso corporal, signos vitales (incluyendo la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, y temperatura), urianálisis, y efectos secundarios adversos.
- 40 Además, se sacó sangre para evaluar las concentraciones de exendina y glucosa en la sangre. Se determinó la HbA_{1c} cada tres semanas. Se calculó el índice de masa corporal utilizando un nomograma.

- Se llevaron a cabo mediciones de siete puntos de glucosa en la sangre auto-controlados (SMBG) durante 3 días entre el día -7 y el día -3, y entre la semana 14 y la semana 15. Un perfil individual SMBG de 7 puntos engloba un día, con tres mediciones de glucosa obtenidas preprandial (15 minutos antes de la comida) y tres mediciones de glucosa posprandial (1,5 a 2 horas después de la comida) en las tres comidas principales del día. La séptima

medición se tomó a las 0300 h.

Se cuantificó la exenatida del plasma por un Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas validado (ELISA) (Fineman et al., Diabetes Care, 26:2370-2377, 2003) en LINCO Diagnostic Services, Inc (St. Charles, Missouri). Se cuantificó la hemoglobina glucosilada por Quintiles Laboratories (Smyrna, GA) utilizando cromatografía líquida de altas prestaciones (Davis et al., Diabetes, 27:102-107, 1978; Cole et al., Metabolism, 27:289-301, 1978). Se midieron los anticuerpos anti-exenatida de manera similar que la que se había descrito anteriormente (Fineman et al., Diabetes Care, 26:2370-2377, 2003) en LINCO Diagnostic Services.

Se estimó que una muestra con un tamaño de 36 sujetos proporcionaban el 95 % de intervalos de confianza de aproximadamente 65 a 115 pg/ml y 170 a 290 pg/ml para las concentraciones medias de exenatida en estado estacionario para 0,8 y 2,0 mg de exenatida LAR, respectivamente. La población que intenta el tratamiento (ITT) se componía de todos los sujetos distribuidos aleatoriamente que recibían al menos una inyección de medicación de introducción, mientras que la población evaluable consistía en los sujetos que completaban los procedimientos de estudio hasta la semana 15 conforme al protocolo. Las estadísticas descriptivas de la demografía, seguridad, objetivos glucémicos y peso se proporcionaron para la población ITT. Las estadísticas descriptivas para el porcentaje de sujetos que alcanzan un hemoglobina glucosilada $\leq 7,0$ % y se llevaron a cabo las mediciones de glucosa en la sangre auto-controladas para la población evaluable. Las concentraciones de exenatida en el plasma por el tratamiento y el tiempo se proporcionaron para los sujetos que recibieron exenatida LAR y completaron el estudio. Se analizaron las características farmacocinéticas de la exenatida por métodos no comportamentales y se resumieron descriptivamente. Se calcularon los intervalos de confianza 95 % de las diferencias de los cambios de la línea base respecto a la semana 15 de los grupos de 0,8 mg y 2,0 mg de exenatida LAR, al compararse con el grupo placebo LAR, en cuanto a la hemoglobina glucosilada, glucosa en plasma en ayunas, y peso corporal. Las diferencias para los intervalos de confianza 95 % sin incluir el cero se consideraron significativos.

La media de las concentraciones de exenatida en estado estacionario (0,8 mg: 111 pg/ml, 2,0 mg: 232 pg/ml) se alcanzaron entre las semanas 6 y 7 y se mantuvieron en el intervalo diana a lo largo del periodo de tratamiento (Semana 15). Después de terminar la fase de tratamiento la semana 15, las concentraciones de exenatida disminuían rápidamente. (Figura 1).

La glucosa en el plasma en ayunas se redujo en la primera medición tras la administración de exenatida LAR (Semana 1), con cambios significativos desde la línea base a la semana 15 de -43 ± 16 mg/dl (media $\pm$ DE) y -39 ± 9 mg/dl para los grupos de exenatida LAR de 0,8 y 2,0 mg, respectivamente, comparado con los $+18 \pm 12$ mg/dl para el grupo de placebo LAR. Tras las 15 semanas con el tratamiento de exenatida LAR, los valores medios de glucosa en el plasma eran 143 mg/dl y 128 mg/dl en los grupos de exenatida LAR de 0,8 y 2,0 mg, comparados con los 198 mg/dl para el grupo de placebo LAR (Figura 2A).

Los 3 grupos (0,8 mg, 2,0 mg y placebo) tenían perfiles de glucosa en la sangre auto-controlados similares, y similares medias de las concentraciones de glucosa media diaria en la sangre en la línea base (placebo LAR: 203 mg/dl, 0,8 mg: 205 mg/dl, 2,0 mg: 195 mg/dl) (Figura 2B). En la semana 15, la media de las concentraciones medias de glucosa diaria en la sangre disminuyeron en ambos grupos de tratamiento LAR (0,8 mg: a 165 mg/dl, 2,0 mg: a 149 mg/dl) y la media de la concentración media de glucosa diaria en la sangre aumentó para el grupo de placebo LAR (a 220 mg/dl). Las concentraciones de glucosa preprandial y posprandial en la sangre disminuyeron en ambos grupos de exenatida LAR, con disminución de la magnitud de las excursiones posprandial hasta cuatro veces con 2,0 mg de exenatida LAR en comparación con el placebo LAR.

La hemoglobina glucosilada se redujo en la primera medición post-exenatida LAR (semana 3) para ambos grupos de exenatida LAR y descendió progresivamente a lo largo del periodo de tratamiento (Figura 2C). La semana 15, se observaron cambios significativos en la hemoglobina glucosilada a partir de la línea base de $-1,4 \pm 0,3$ % y $-1,7 \pm 0,3$ % para los grupos de exenatida LAR de 0,8 y 2,0 mg, respectivamente, en comparación con $+0,4 \pm 0,3$ % para el grupo placebo LAR, que resulta en valores medios de hemoglobina glucosilada de 7,2 % y 6,6 % en los grupos de exenatida LAR de 0,8 y 2,0 mg, comparados con el 9,0 % del grupo placebo LAR. El ochenta y seis por ciento de los sujetos con una hemoglobina glucosilada en la línea base > 7 % en el grupo de 2,0 mg y el 36 % de los sujetos en el grupo de 0,8 mg alcanzaban una hemoglobina glucosilada de ≤ 7 % la semana 15, en comparación con el 0 % de los sujetos del grupo placebo LAR (Figura 2D).

El peso corporal disminuyó progresivamente con el tratamiento de 2,0 mg de exenatida LAR, con un cambio significativo a partir de la línea base la semana 15 de $-3,8 \pm 1,5$ kg (3,5 % de peso corporal total) (Figura 3). El peso corporal no cambió esencialmente para los grupos de 0,8 mg de exenatida LAR y placebo LAR.

LISTADO DE SECUENCIAS

5 <110> Amylin Pharmaceuticals, Inc.
 Fineman, Mark
 MacConell, Leigh
 Taylor, Kristin

10 <120> MÉTODOS PARA TRATAR LA DIABETES Y REDUCCIÓN DEL PESO CORPORAL
 <130> 0229WO1
 <150> 60/709.604
 <151> 19-08-2005

15 <150> 60/779.216
 <151> 03-03-2006
 <160> 142

20 <170> Microsoft Notepad
 <210> 1
 <211> 39
 <212> PRT
 25 <213> *Heloderma horridum*
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 30 <223> AMIDACIÓN
 <400> 1

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35 <210> 2
 <211> 39
 <212> PRT
 40 <213> *Heloderma suspectum*
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 45 <223> AMIDACIÓN
 <400> 2

His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 3
<211> 30
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> AMIDACIÓN

<400> 3

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 4
<211> 31
<212> PRT
<213> *Heloderma horridum*

<220>
<221> MOD_RES
<222> (31)..(31)
<223> AMIDACIÓN

<400> 4

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu
1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
20 25 30

<210> 5
<211> 38
<212> PRT
<213> *Heloderma horridum*

<400> 5

His Ser Asp Ala Thr Phe Thr Ala Glu Tyr Ser Lys Leu Leu Ala Lys
1 5 10 15

Leu Ala Leu Gln Lys Tyr Leu Glu Ser Ile Leu Gly Ser Ser Thr Ser
20 25 30

Pro Arg Pro Pro Ser Ser
35

<210> 6
<211> 37
<212> PRT
<213> *Heloderma horridum*

<400> 6

His Ser Asp Ala Thr Phe Thr Ala Glu Tyr Ser Lys Leu Leu Ala Lys
1 5 10 15

Leu Ala Leu Gln Lys Tyr Leu Glu Ser Ile Leu Gly Ser Ser Thr Ser
20 25 30

Pro Arg Pro Pro Ser
35

<210> 7
<211> 35
<212> PRT
<213> *Heloderma suspectum*

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> AMIDACIÓN

<400> 7

His Ser Asp Ala Ile Phe Thr Glu Glu Tyr Ser Lys Leu Leu Ala Lys
1 5 10 15

Leu Ala Leu Gln Lys Tyr Leu Ala Ser Ile Leu Gly Ser Arg Thr Ser
20 25 30

Pro Pro Pro
35

<210> 8
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> AMIDACIÓN

<400> 8

His Ser Asp Ala Ile Phe Thr Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Leu Ala Lys
1 5 10 15

Leu Ala Leu Gln Lys Tyr Leu Ala Ser Ile Leu Gly Ser Arg Thr Ser
20 25 30

Pro Pro Pro
35

5 <210> 9
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Análogo de la exendina

<400> 9

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
20 25 30

15
20 <210> 10
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 10

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
20 25 30

35 <210> 11
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Análogo de la exendina

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> AMIDACIÓN

<400> 11

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

5 <210> 12
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
15 <221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> AMIDACIÓN

<400> 12

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

20
25 <210> 13
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> AMIDACIÓN

35 <400> 13

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

40 <210> 14
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)
<223> AMIDACIÓN

<220>
5 <223> Análogo de la exendina

<400> 14

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

10 <210> 15
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Análogo de la exendina

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> His, Arg o Tyr

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Ser, Gly, Ala o Thr

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Asp o Glu

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Ala o Thr

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala o Thr

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Thr o Ser

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Ala, Ser o Thr

60 <220>
<221> MISC_FEATURE

	<222> (9)..(9)
	<223> Asp o Glu
5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (11)..(11) <223> Ala o Ser
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Ala o Lys
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (13)..(13) <223> Ala o Gln
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (14)..(14) <223> Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (15)..(15) <223> Ala o Glu
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (16)..(16) <223> Ala o Glu
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (17)..(17) <223> Ala o Glu
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (19)..(19) <223> Ala o Val
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (20)..(20) <223> Ala o Arg
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (21)..(21) <223> Ala o Leu
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (22)..(22) <223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (23)..(23)

	<223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (24)..(24) <223> Ala Glu o Asp
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (25)..(25) <223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (26)..(26) <223> Ala o Leu
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (27)..(27) <223> Ala o Lys
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (28)..(28) <223> Ala o Asn y está opcionalmente amidada
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (29)..(29) <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (30)..(30) <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (31)..(31) <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina, N-alquilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (32)..(32) <223> Ser o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (33)..(33) <223> Ser o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (34)..(34) <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (35)..(35) <223> Ala o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (36)..(38)

<223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentiilglicina, N-alquilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

<400> 15

5

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Xaa Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
35

<210> 16

<211> 39

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

15

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val o Norleu

20

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> ser, Gly, Ala o Thr

25

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Ala, Asp o Glu

30

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Ala, Norval, Val, Norleu o Gly

35

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Ala o Thr

40

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina

45

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Thr o Ser

50

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Ser o Thr

55

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Ala, Norva, Val, Norleu, Asp o Glu

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (10)..(10)
5	<223> Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (11)..(11)
10	<223> Ala o Ser
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (12)..(12)
15	<223> Ala o Lys
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (13)..(13)
20	<223> Ala o Gln
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (14)..(14)
25	<223> Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (15)..(17)
30	<223> Ala o Glu
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (19)..(19)
35	<223> Ala o Val
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (20)..(20)
40	<223> Ala o Arg
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (21)..(21)
45	<223> Ala o Leu
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (22)..(22)
50	<223> Phe, Tyr o naftilalanina
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (23)..(23)
55	<223> Ile, Val, Keu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (24)..(24)
60	<223> Ala, Glu o Asp
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (25)..(25)
65	<223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
	<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (26)..(26)
 <223> Ala o Leu

5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Ala o Lys

10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Ala o Asn y opcionalmente amidada

15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(30)
 <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina o N-alquilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(33)
 <223> Ser o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Ser o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina o N-alquilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser, Tyr o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

50

<400> 16

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa
 35

55

<210> 17
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

	<220>
	<223> Análogo de la exendina
5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> His o Arg
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> Gly o Ala
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (3)..(3) <223> Ala, Asp o Glu
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (5)..(5) <223> Ala o Thr
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (6)..(6) <223> Ala, Phe o naftilalanina
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (7)..(7) <223> Thr o Ser
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (8)..(8) <223> Ala, Ser o Thr
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (9)..(9) <223> Asp o Glu
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> Ala, Leu o pentilglicina
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (11)..(11) <223> Ala o Ser
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Ala o Lys
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (13)..(13) <223> Ala o Gln
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (14)..(14)

	<223> Ala, Leu o pentilglicina
	<220>
5	<221> MISC_FEATURE
	<222> (15)..(17)
	<223> Ala o Glu
	<220>
10	<221> MISC_FEATURE
	<222> (19)..(19)
	<223> Ala o Val
	<220>
15	<221> MISC_FEATURE
	<222> (20)..(20)
	<223> Ala o Arg
	<220>
20	<221> MISC_FEATURE
	<222> (21)..(21)
	<223> Ala o Leu
	<220>
25	<221> MISC_FEATURE
	<222> (22)..(22)
	<223> Phe o naftilalanina
	<220>
30	<221> MISC_FEATURE
	<222> (23)..(23)
	<223> Ile, Val o terc-butilglicina
	<220>
35	<221> MISC_FEATURE
	<222> (24)..(24)
	<223> Ala, Glu o Asp
	<220>
40	<221> MISC_FEATURE
	<222> (25)..(25)
	<223> Ala, Trp o Phe
	<220>
45	<221> MISC_FEATURE
	<222> (26)..(26)
	<223> Ala o Leu
	<220>
50	<221> MISC_FEATURE
	<222> (27)..(27)
	<223> Ala o Lys
	<220>
55	<221> MISC_FEATURE
	<222> (28)..(28)
	<223> Ala o Asn y opcionalmente amidada
	<220>
60	<221> MISC_FEATURE
	<222> (29)..(30)
	<223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
	<220>
65	<221> MISC_FEATURE
	<222> (31)..(31)
	<223> Pro, homoprolina, tioprolina N-metilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(33)
 <223> Ser o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Ala o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
 15
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, tioprolina N-metilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
 20
 <400> 17

 Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
 35
 25 <210> 18
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Análogo de la exendina

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (1)..(1)
 <223> His o Ala

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (2)..(2)
 <223> Gly o Ala

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 45 <222> (3)..(3)
 <223> Ala, Asp o Glu

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 50 <222> (4)..(4)
 <223> Ala o Gly

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 55 <222> (5)..(5)
 <223> Ala o Thr

 <220>

	<221> MISC_FEATURE
	<222> (6)..(6)
	<223> Ala, Phe o naftilalanina
5	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (7)..(7)
	<223> Thr o Ser
10	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (8)..(8)
	<223> Ala, Ser o Thr
15	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (9)..(9)
	<223> Ala, Asp o Glu
20	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (10)..(10)
	<223> Ala, Leu o pentilglicina
25	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (11)..(11)
	<223> Ala o Ser
30	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (12)..(12)
	<223> Ala o Lys
35	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (13)..(13)
	<223> Ala o Gln
40	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (14)..(14)
	<223> Ala, Leu, Met o pentilglicina
45	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (15)..(17)
	<223> Ala o Glu
50	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (19)..(19)
	<223> Ala o val
55	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (20)..(20)
	<223> Ala o Arg
60	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (21)..(21)
	<223> Ala o Leu
65	<220>
	<221> MISC_FEATURE

	<222> (22)..(22)
	<223> Phe o naftilalanina
5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (23)..(23) <223> Ile, Val o terc-butilglicina
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (24)..(24) <223> Ala o Glu o Asp
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (25)..(25) <223> Ala, Trp o Phe
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (26)..(26) <223> Ala o Leu
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (27)..(27) <223> Ala o Lys
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (28)..(28) <223> Ala o Asn y opcionalmente amidada
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (29)..(30) <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (31)..(31) <223> Pro, homoprolina, tioprolina, N-metilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (32)..(33) <223> Ser o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (34)..(34) <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (35)..(35) <223> Ala o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (36)..(38) <223> Pro, homoprolina, tioprolina, N-metilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (39)..(39)

<223> Ser o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

<400> 18

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35

5

<210> 19

<211> 38

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

15

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> His, Arg, Tyr o imidazopropionilo

20

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Gly, Ala o Thr

25

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Ala, Asp o Glu

30

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Ala o Thr

35

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina

40

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Thr o ser

45

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Ser o Thr

50

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Asp o Glu

55

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met

	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (11)..(11)
5	<223> Ala o Ser
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (12)..(12)
10	<223> Ala o Lys
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (13)..(13)
15	<223> Ala o Gln
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (14)..(14)
20	<223> Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (15)..(17)
25	<223> Ala o Glu
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (19)..(19)
30	<223> Ala o Val
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (20)..(20)
35	<223> Ala o Arg
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (21)..(21)
40	<223> Ala, Leu o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (22)..(22)
45	<223> Phe, Tyr o naftilalanina
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (23)..(23)
50	<223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (24)..(24)
55	<223> Ala, Glu o Asp
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (25)..(25)
60	<223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (26)..(26)
65	<223> Ala o Leu
	<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys, Asn, Ala o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalquilalcanóilo C1-10 de cadena lineal o
 5 ramificada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys, Asn, Ala o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalquilalcanóilo C1-10 de cadena lineal o
 10 ramificada y está opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(30)
 15 <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 20 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina, N-alquilalanina o ausente y,
 si está presente, opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (32)..(33)
 <223> Ser o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (34)..(34)
 <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (35)..(35)
 <223> Ala o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina, N-alquilalanina o ausente y,
 si está presente, opcionalmente amidada
 45 <400> 19

 Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
 35
 <210> 20
 50 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Análogo de la exendina
 <220>
 <221> MISC_FEATURE

	<222> (1)..(1)
	<223> His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val Norleu o 4-imidazopropionilo
5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> Ser, Gly, Ala o Thr
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (3)..(3) <223> Ala, Asp o Glu
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (4)..(4) <223> Ala, Norval, Val, Norleu o Gly
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (5)..(5) <223> Ala o Thr
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (6)..(6) <223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (7)..(7) <223> Thr o Ser
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (8)..(8) <223> Ala, Ser o Thr
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (9)..(9) <223> Ala, Norval, Val, Norleu, Asp o Glu
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (11)..(11) <223> Ala o Ser
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (12)..(12) <223> Ala o Lys
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (13)..(13) <223> Ala o Gln
65	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (14)..(14)

	<223> Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
	<220>
5	<221> MISC_FEATURE
	<222> (15)..(17)
	<223> Ala o Glu
	<220>
10	<221> MISC_FEATURE
	<222> (19)..(19)
	<223> Ala o Val
	<220>
15	<221> MISC_FEATURE
	<222> (20)..(20)
	<223> Ala o Arg
	<220>
20	<221> MISC_FEATURE
	<222> (21)..(21)
	<223> Ala, Leu o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada
	<220>
25	<221> MISC_FEATURE
	<222> (22)..(22)
	<223> Phe, Tyr o naftilalanina
	<220>
30	<221> MISC_FEATURE
	<222> (23)..(23)
	<223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
	<220>
35	<221> MISC_FEATURE
	<222> (24)..(24)
	<223> Ala, Glu o Asp
	<220>
40	<221> MISC_FEATURE
	<222> (25)..(25)
	<223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
	<220>
45	<221> MISC_FEATURE
	<222> (26)..(26)
	<223> Ala o Leu
	<220>
50	<221> MISC_FEATURE
	<222> (27)..(27)
	<223> Lys, Asn, Lys-NH-R o Ala donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada
	<220>
55	<221> MISC_FEATURE
	<222> (28)..(28)
	<223> Lys, Asn, Lys-NH-R o Ala donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada y está opcionalmente amidada
60	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (29)..(30)
	<223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
65	<220>
	<221> MISC_FEATURE

	<222> (31)..(31)
	<223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina, N-alquilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (32)..(33) <223> Ser o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (34)..(34) <223> Gly o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (35)..(35) <223> Ala o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (36)..(38) <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina, N-alquilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
25	<221> MISC_FEATURE <222> (39)..(39) <223> Ser, Tyr o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada
30	<400> 20
	Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa 1 5 10 15 Xaa Ala Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Gly Xaa Ser 20 25 30 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa 35
35	<210> 21 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial
40	<220> <223> Análogo de la exendina
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (1)..(1) <223> His, Arg o Tyr
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (2)..(2) <223> Ser, Gly, Ala o Thr
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (3)..(3) <223> Asp o Glu
	<220> <221> MISC_FEATURE

	<222> (6)..(6)
	<223> Phe, Tyr o naftilalanina
5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (7)..(7) <223> Thr o ser
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (8)..(8) <223> Ser o Thr
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (9)..(9) <223> Asp o Glu
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (10)..(10) <223> Leu, Ile, val, pentilglicina o Met
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (14)..(14) <223> Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
30	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (22)..(22) <223> Phe, Tyr o naftilalanina
35	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (23)..(23) <223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
40	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (24)..(24) <223> Glu o Asp
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (25)..(25) <223> Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (31)..(31) <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilentilglicina o N-alquilalanina
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (36)..(38) <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilentilglicina o N-alquilalanina
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (39)..(39) <223> ser, Thr o Tyr y opcionalmente amidada
65	<400> 21

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Lys Gln Xaa Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa
35

5 <210> 22
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Análogo de la exendina

15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> His, Arg, Tyr, 4-imidazopropionilo

20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Ser, Gly, Ala o Thr

25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Asp o Glu

30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Phe, Tyr o naftilalanina

35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(8)
<223> Thr o Ser

40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Asp o Glu

45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Leu, Ile, val, pentilglicina o Met

50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Leu, Ile, pentilglicina, val o Met

55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Tyr o naftilalanina

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Glu o Asp
 5
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
 10
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(28)
 <223> Lys, Asn o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanoílo o cicloalcanoílo C1-C10 de cadena lineal o
 15 ramificada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina
 20
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina
 25
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser, Thr o Tyr y está opcionalmente amidada
 30
 <400> 22

 Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Lys Gln Xaa Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa
 35
 35
 <210> 23
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)...(30)
 <223> AMIDACIÓN
 50
 <400> 23

 His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
 20 25 30

 <210> 24
 <211> 28

	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
5	<220>
	<223> Análogo de la exendina
10	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (28)...(28)
	<223> AMIDACIÓN
	<400> 24
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
	1 5 10 15
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
	20 25
15	<210> 25
	<211> 28
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Análogo de la exendina
25	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (28)...(28)
	<223> AMIDACIÓN
	<400> 25
30	
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
	1 5 10 15
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
	20 25
35	<210> 26
	<211> 28
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
40	<220>
	<223> Análogo de la exendina
45	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (28)...(28)
	<223> AMIDACIÓN
	<400> 26
	His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
	1 5 10 15
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
	20 25
50	<210> 27
	<211> 28
	<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

5

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)...(28)

<223> AMIDACIÓN

10

<400> 27

His Gly Glu Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

15

<210> 28

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

25

<222> (28)...(28)

<223> AMIDACIÓN

<400> 28

His Gly Glu Gly Thr Ala Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

30

<210> 29

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)...(28)

<223> AMIDACIÓN

40

<400> 29

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ala Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

45

<210> 30

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>
 <223> Análogo de la exendina

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)...(28)
 <223> AMIDACIÓN

10 <400> 30

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25

15 <210> 31
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Análogo de la exendina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)...(28)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 31

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ala Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25

30 <210> 32
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de la exendina

40 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (28)...(28)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 32

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ala Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25

45 <210> 33
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50

<220>
<223> Análogo de la exendina

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)...(28)
<223> AMIDACIÓN

10 <400> 33

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Ala Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

15 <210> 34
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Análogo de la exendina

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)...(28)
<223> AMIDACIÓN

<400> 34

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Ala Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

30 <210> 35
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Análogo de la exendina

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)...(28)
<223> AMIDACIÓN

<400> 35

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Ala Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

45

50 <210> 36
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

	<220>	
	<223> Análogo de la exendina	
5	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (28)...(28)	
	<223> AMIDACIÓN	
10	<400> 36	
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Ala 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn 20 25	
15	<210> 37	
	<211> 28	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Análogo de la exendina	
25	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (28)...(28)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 37	
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu 1 5 10 15 Ala Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn 20 25	
30	<210> 38	
	<211> 28	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto agonista de exendina novedoso	
40	<220>	
	<221> AMIDACIÓN	
	<222> (28)...(28)	
	<223> Asn amidada (Asparaginamida)	
	<400> 38	
45	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Ala Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn 20 25	
50	<210> 39	
	<211> 28	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	

<220>
<223> Análogo de la exendina

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)...(28)
<223> AMIDACIÓN

10 <400> 39

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Ala Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

15 <210> 40
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Análogo de la exendina

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)...(28)
<223> AMIDACIÓN

<400> 40

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Ala Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

30 <210> 41
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Análogo de la exendina

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (28)...(28)
<223> AMIDACIÓN

<400> 41

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Ala Phe Leu Lys Asn
20 25

45 <210> 42
<211> 28
<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

	<220>	
	<223> Análogo de la exendina	
5	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (28)...(28)	
	<223> AMIDACIÓN	
10	<400> 42	
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu	
	1 5 10 15	
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Ala Leu Lys Asn	
	20 25	
15	<210> 43	
	<211> 28	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Análogo de la exendina	
25	<220>	
	<221> MOD-RES	
	<222> (28)...(28)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 43	
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu	
	1 5 10 15	
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Ala Lys Asn	
	20 25	
30	<210> 44	
	<211> 28	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Análogo de la exendina	
40	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (28)...(28)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 44	
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu	
	1 5 10 15	
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Ala Asn	
	20 25	
45	<210> 45	
	<211> 28	
	<212> PRT	
50	<213> Secuencia artificial	

	<220>	
	<223> Análogo de la exendina	
5	<220>	
	<221> MOD-RES	
	<222> (28)...(28)	
	<223> AMIDACIÓN	
10	<400> 45	
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu	
	1 5 10 15	
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Ala	
	20 25	
15	<210> 46	
	<211> 38	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Análogo de la exendina	
25	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (38)...(38)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 46	
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu	
	1 5 10 15	
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser	
	20 25 30	
	Ser Gly Ala Pro Pro Pro	
	35	
30	<210> 47	
	<211> 38	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
35	<220>	
	<223> Análogo de la exendina	
40	<220>	
	<221> MOD_RES	
	<222> (38)...(38)	
	<223> AMIDACIÓN	
	<400> 47	

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro
 35

5 <210> 48
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)...(37)
 <223> AMIDACIÓN

15 <400> 48

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro
 35

20 <210> 49
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo de la exendina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)...(37)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 49

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro
 35

35 <210> 50
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)...(36)
 <223> AMIDACIÓN

5
 <400> 50

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro
 35

10
 <210> 51
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15
 <220>
 <223> Análogo de la exendina

20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)...(36)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 51

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro
 35

25
 <210> 52
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30
 <220>
 <223> Análogo de la exendina

35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)...(35)
 <223> AMIDACIÓN

40
 <400> 52

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala
 35

	<210> 53
	<211> 35
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
5	<220>
	<223> Análogo de la exendina
10	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (35)...(35)
	<223> AMIDACIÓN
15	<400> 53
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30 ser Gly Ala 35
20	<210> 54
	<211> 34
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
25	<220>
	<223> Análogo de la exendina
30	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (34)...(34)
	<223> AMIDACIÓN
	<400> 54
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30 ser Gly
35	<210> 55
	<211> 34
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
40	<220>
	<223> Análogo de la exendina
45	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (34)...(34)
	<223> AMIDACIÓN
	<400> 55

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly

5 <210> 56
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)...(33)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 56

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser

20 <210> 57
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)...(33)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 57

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

35 Ser
 40 <210> 58
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 45 <220>

<221> MOD_RES
<222> (32)...(32)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 58

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

10 <210> 59
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Análogo de la exendina

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (32)...(32)
<223> AMIDACIÓN

<400> 59

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

25 <210> 60
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Análogo de la exendina

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (31)...(31)
<223> AMIDACIÓN

<400> 60

40

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro
20 25 30

45 <210> 61
<211> 31
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES
<222> (31)...(31)
<223> AMIDACIÓN

5 <400> 61

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro
20 25 30

10 <210> 62
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)...(30)
20 <223> AMIDACIÓN

<400> 62

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly
20 25 30

25 <210> 63
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Análogo de la exendina

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (29)...(29)
<223> AMIDACIÓN

<400> 63

40

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly
20 25

45 <210> 64
<211> 29
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD_RES

<222> (29)...(29)
<223> AMIDACIÓN

<400> 64

5

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly
20 25

<210> 65
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Análogo de la exendina

15

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)...(31)
<223> tioprolina

20

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (36)...(38)
<223> tioprolina

25

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)...(38)
<223> AMIDACIÓN

30

<400> 65

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
35

35

<210> 66
<211> 38
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40

<220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (36)...(38)
<223> tioprolina

45

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)...(38)
<223> AMIDACIÓN

50

<400> 66

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
 35

5 <210> 67
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(31)
 <223> N-metil ala.
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)...(37)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 67

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Ala Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro
 35

25 <210> 68
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(31)
 <223> N-metil ala
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)...(37)
 <223> N-metil ala
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)...(37)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 68

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Ala Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Ala Ala
 35

5 <210> 69
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)...(31)
 <223> homoprolina
 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)...(37)
 <223> homoprolina
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)...(37)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 69

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa
 35

30 <210> 70
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)...(31)
 <223> homoprolina
 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)...(36)
 <223> homoprolina.
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)...(36)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 70

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa
 35

5 <210> 71
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (35)...(35)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 71

Arg Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala
 35

20
 25 <210> 72
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)...(30)
 <223> AMIDACIÓN

35 <400> 72

His Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
 20 25 30

40 <210> 73
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 45 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)...(6)
 <223> naftilalanina
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)...(28)
 <223> AMIDACIÓN
 10
 <400> 73

 His Gly Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25
 15 <210> 74
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)...(28)
 <223> AMIDACIÓN
 25 <400> 74

 His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25
 30 <210> 75
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)...(28)
 <223> AMIDACIÓN
 40 <400> 75

 His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Thr Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25
 50 <210> 76
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

	<220>
	<223> Análogo de la exendina
5	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (28)...(28)
	<223> AMIDATON
10	<400> 76
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Ala Glu
	1 5 10 15
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
	20 25
15	<210> 77
	<211> 28
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Análogo de la exendina
25	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (10)...(10)
	<223> pentilglicina
30	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (28)...(28)
	<223> AMIDACIÓN
	<400> 77
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Gln Leu Glu Glu
	1 5 10 15
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
	20 25
35	<210> 78
	<211> 28
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
40	<220>
	<223> Análogo de la exendina
45	<220>
	<221> MISC_FEATURE
	<222> (22)...(22)
	<223> naftilalanina
50	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (28)...(28)
	<223> AMIDACIÓN
	<400> 78

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Xaa Ile Glu Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 79
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)...(23)
<223> terc-butilglicina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)...(28)
<223> AMIDACIÓN

<400> 79

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Trp Leu Lys Asn
20 25

<210> 80
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)...(28)
<223> AMIDACIÓN

<400> 80

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Phe Leu Lys Asn
20 25

<210> 81
<211> 33
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD_RES
<222> (33)...(33)

<223> AMIDACIÓN

<400> 81

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser

5

<210> 82

<211> 29

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

15

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29)...(29)

<223> AMIDACIÓN

20

<400> 82

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly
 20 25

25

<210> 83

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> secuencia sintetizada artificialmente de compuesto agonista de exendina novedoso

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (31)...(31)

35 <223> homoprolina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (36)...(37)

40 <223> homoprolina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (37)...(37)

45 <223> AMIDACIÓN

<400> 83

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Ala Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa
 35

5 <210> 84
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina

 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly

 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)...(26)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo.

 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)...(27)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 84

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn
 20 25

30 <210> 85
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 35 <220>
 <223> Análogo de la exendina

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)...(26)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo.

 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)...(27)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 85

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn
 20 25

5 <210> 86
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)...(26)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo.
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)...(29)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 86

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly
 20 25

30 <210> 87
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)...(26)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo.
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)...(29)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 87

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly
20 25

5 <210> 88
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Análogo de la exendina

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)...(1)
<223> 4-imidazolilpropionil-Gly

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo.

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> AMIDACIÓN

<400> 88

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Asn Lys
20 25

30 <210> 89
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Análogo de la exendina

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)...(1)
<223> 4-imidazolilpropionil-Gly

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo.

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> AMIDACIÓN

<400> 89

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Asn Lys
 20 25

5 <210> 90
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo.
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)...(29)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 90

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Asn Lys Gly Gly
 20 25

30 <210> 91
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 40 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)...(27)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo.
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)...(29)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 91

Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Asn Lys Gly Gly
20 25

5 <210> 92
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Análogo de la exendina

15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> AMIDACIÓN

20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)...(1)
<223> 4-imidazolilpropionil-Gly

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (26)...(26)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

<400> 92

Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn
20 25

30 <210> 93
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Análogo de la exendina

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> AMIDACIÓN

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)...(1)
<223> 4-imidazolilpropionil-Gly

50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (26)...(26)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

<400> 93

Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Xaa Asn
 20 25

5 <210> 94
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)...(29)
 <223> AMIDACIÓN
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)...(26)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
 <400> 94

Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly
 20 25

30 <210> 95
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)...(29)
 <223> AMIDACIÓN
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)...(26)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
 <400> 95

Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Xaa Asn Gly Gly
20 25

- 5 <210> 96
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Análogo de la exendina
- 15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> AMIDACIÓN
- 20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)...(1)
<223> 4-imidazolilpropionil-Gly
- 25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
- <400> 96

Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
1 5 10 15

Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Asn Xaa
20 25

- 30 <210> 97
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 35 <220>
<223> Análogo de la exendina
- 40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> AMIDACIÓN
- 45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)...(1)
<223> 4-imidazolilpropionil-Gly
- 50 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
- <400> 97

Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Asn Xaa
 20 25

5 <210> 98
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)...(29)
 <223> AMIDACIÓN
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly
 25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)...(27)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
 <400> 98

Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Asn Xaa Gly Gly
 20 25

30 <210> 99
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)...(29)
 <223> AMIDACIÓN
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly
 50 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)...(27)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
 <400> 99

Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Ala Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu
 1 5 10 15
 Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Asn Xaa Gly Gly
 20 25

5 <210> 100
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de la exendina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)...(28)
 <223> AMIDACIÓN

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)...(27)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

<400> 100

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn
 20 25

25 <210> 101
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo de la exendina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)...(28)
 <223> AMIDACIÓN

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)...(27)
 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

<400> 101

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Xaa Asn
 20 25

45 <210> 102
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

	<223> Análogo de la exendina
	<220>
5	<221> MOD_RES
	<222> (30)...(30)
	<223> AMIDACIÓN
	<220>
10	<221> MOD_RES
	<222> (27)...(27)
	<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
	<400> 102
	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
	1 5 10 15
15	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Xaa Asn Gly Gly
	20 25 30
	<210> 103
	<211> 30
20	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Análogo de la exendina
25	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (30)...(30)
	<223> AMIDACIÓN
30	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (27)...(27)
	<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
35	<400> 103
	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
	1 5 10 15
	Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Xaa Asn Gly Gly
	20 25 30
40	<210> 104
	<211> 28
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
45	<223> Análogo de la exendina
	<220>
	<221> MOD_RES
50	<222> (28)...(28)
	<223> AMIDACIÓN
	<220>
	<221> MOD_RES
55	<222> (27)...(27)
	<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

<400> 104

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Asn Xaa
20 25

5 <210> 105
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD_RES
15 <222> (28)...(28)
<223> AMIDACIÓN

<220>
<221> MOD_RES
20 <222> (27)...(27)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

<400> 105

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Asn Xaa
20 25

25
30 <210> 106
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (30)...(30)
<223> AMIDACIÓN

40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

45 <400> 106

Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Asn Xaa Gly Gly
20 25 30

50 <210> 107
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

	<220>
	<223> Análogo de la exendina
5	<220> <221> MOD_RES <222> (30)...(30) <223> AMIDACIÓN
10	<220> <221> MOD_RES <222> (27)...(27) <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
15	<400> 107
	Ala Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Asn Xaa Gly Gly 20 25 30
20	<210> 108 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial
25	<220> <223> Análogo de la exendina
30	<220> <221> MOD-RES <222> (39)...(39) <223> AMIDACIÓN <400> 108
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser 35
35	<210> 109 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial
40	<220> <223> Análogo de la exendina
45	<220> <221> MOD-RES <222> (39)...(39) <223> AMIDACIÓN <400> 109

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

5 <210> 110
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

15 <400> 110

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

20 <210> 111
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo de la exendina

30 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 111

Tyr Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35
 40 <210> 112
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

	<220>
	<221> MOD-RES
	<222> (39)...(39)
	<223> AMIDACIÓN
5	<400> 112
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Tyr 35
10	<210> 113 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial
15	<220> <223> Análogo de la exendina
20	<220> <221> MOD-RES <222> (39)...(39) <223> AMIDACIÓN
	<400> 113
	His Gly Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser 35
25	
30	<210> 114 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220> <223> Análogo de la exendina
35	<220> <221> MOD_RES <222> (6)...(6) <223> naftilalanina
40	<220> <221> MOD-RES <222> (39)...(39) <223> AMIDACIÓN
45	<400> 114

His Gly Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

5 <210> 115
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

15 <400> 115

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

20 <210> 116
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo de la exendina

30 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 116

His Gly Glu Gly Thr Phe Ser Thr Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35
 40 <210> 117
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

	<220>
	<223> Análogo de la exendina
5	<220>
	<221> MOD-RES
	<222> (39)...(39)
	<223> AMIDACIÓN
10	<400> 117
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Thr Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser 35
15	<210> 118
	<211> 39
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
20	<220>
	<223> Análogo de la exendina
25	<220>
	<221> MOD-RES
	<222> (39)...(39)
	<223> AMIDACIÓN
	<400> 118
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Glu Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser 35
30	<210> 119
	<211> 39
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
35	<220>
	<223> Análogo de la exendina
40	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (10)...(10)
	<223> pentilglicina
45	<220>
	<221> MOD-RES
	<222> (39)...(39)
	<223> AMIDACIÓN
	<400> 119

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

5 <210> 120
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de la exendina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)...(10)
 <223> pentilglicina

20 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 120

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

25 <210> 121
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo de la exendina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)...(14)
 <223> pentilglicina

40 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 121

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Xaa Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

5 <210> 122
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de la exendina

15 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)...(14)
 <223> pentilglicina

<400> 122

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

25 <210> 123
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo de la exendina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (22)..(22)
 <223> naftilalanina

40 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 123

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Xaa Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

5 <210> 124
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD-RES
<222> (39)...(39)
<223> AMIDACIÓN

15 <400> 124

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

20 <210> 125
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD-RES
<222> (39)...(39)
<223> AMIDACIÓN

30 <400> 125

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Val Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

35
40 <210> 126
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

	<220>
	<223> Análogo de la exendina
5	<220> <221> MOD_RES <222> (23)...(23) <223> terc-butilglicina
10	<220> <221> MOD-RES <222> (39)...(39) <223> AMIDACIÓN
15	<400> 126
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser 35
20	<210> 127 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial
25	<220> <223> Análogo de la exendina
30	<220> <221> MOD_RES <222> (23)...(23) <223> terc-butilglicina
35	<220> <221> MOD-RES <222> (39)...(39) <223> AMIDACIÓN
	<400> 127
	His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu 1 5 10 15 Glu Ala Val Arg Leu Phe Xaa Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser 20 25 30 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser 35
40	<210> 128 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia artificial
45	<220> <223> Análogo de la exendina
50	<220> <221> MOD-RES <222> (39)...(39)

<223> AMIDACIÓN

<400> 128

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Asp Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

5

<210> 129

<211> 39

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

15

<220>

<221> MOD-RES

<222> (39)...(39)

<223> AMIDACIÓN

20

<400> 129

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

25

<210> 130

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)...(31)

35 <223> tioprolina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(38)

40 <223> tioprolina

<220>

<221> MOD-RES

<222> (39)...(39)

45 <223> AMIDACIÓN

<400> 130

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35

5 <210> 131
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> tioprolina
 20 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 131

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35

25 <210> 132
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(31)
 <223> homoprolina
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> homoprolina
 45 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 132

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35

5 <210> 133
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> homoprolina
 20 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 133

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35

25 <210> 134
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(31)
 <223> tioprolina
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> tioprolina
 45 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 134

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35

5 <210> 135
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(31)
 <223> homoprolina
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> homoprolina
 25 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 135

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35

30 <210> 136
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Análogo de la exendina
 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(31)
 <223> N-metilalanina
 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> N-metilalanina
 50 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 136

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35

5 <210> 137
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (36)..(38)
 <223> N-metilalanina

<220>
 <221> MOD-RES
 20 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 137

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
 35

25
 30 <210> 138
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)...(31)
 <223> N-metilalanina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> N-metilalanina

45 <220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

50 <400> 138

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
35

5 <210> 139
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
10 <220>
<223> Análogo de la exendina
15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)...(1)
<223> 4-Imidazolilpropionilo
20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
25 <220>
<221> MOD-RES
<222> (39)...(39)
<223> AMIDACIÓN
<400> 139

Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
1 5 10 15
Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

30 <210> 140
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
35 <220>
<223> Análogo de la exendina
40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (1)...(1)
<223> 4-Imidazolilpropionilo
45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (27)...(27)
<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo
50 <220>
<221> MOD-RES
<222> (39)...(39)

<223> AMIDACIÓN

<400> 140

Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

5

<210> 141

<211> 39

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

15

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> 4-Imidazolilpropionilo

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)...(28)

<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

25

<220>

<221> MOD-RES

<222> (39)...(39)

<223> AMIDACIÓN

30

<400> 141

Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Asn Lys Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

35

<210> 142

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

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

45 <223> 4-Imidazolilpropionilo

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)...(28)

50 <223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

<220>
 <221> MOD-RES
 <222> (39)...(39)
 <223> AMIDACIÓN

5

<400> 142

Xaa	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Lys	Gln	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	
Glu	Ala	Val	Arg	Leu	Phe	Ile	Glu	Phe	Leu	Asn	Lys	Gly	Gly	Pro	Ser
			20					25					30		
Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser									
		35													

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende una exendina o un agonista análogo de la exendina, un polímero biocompatible y un azúcar para su uso en un método para tratar la diabetes en un ser humano, donde dicho método comprende:
5 (a) administrar la formulación a un ser humano una vez a la semana; y
 (b) administrar la formulación suficiente para mantener una concentración mínima sostenida en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina de aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos 1 mes.
10
2. Una formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el humano es obeso o desea o tiene necesidad de reducir su peso corporal.
3. Una formulación para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la concentración
15 mínima sostenida en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es de aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 350 pg/ml.
4. Una formulación para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4.
20
5. Una formulación para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde el azúcar es la sacarosa.
6. Una formulación para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, donde la formulación se administra una vez a la semana por inyección subcutánea.
25
7. Una formulación para su uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicha diabetes es diabetes tipo II.
8. El uso de una exendina o un agonista análogo de la exendina para la fabricación de un medicamento que
30 comprende un agonista análogo de la exendina, un polímero biocompatible y un azúcar para su uso en un método para tratar la diabetes en un ser humano, donde dicho método comprende:
 (a) administrar el medicamento al ser humano una vez a la semana; y
 (b) administrar el medicamento suficiente para mantener una concentración mínima sostenida en el plasma de la
35 exendina o el agonista análogo de la exendina de aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 600 pg/ml durante al menos 1 mes.
9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el ser humano es obeso o desea o tiene la necesidad de reducir su peso.
40
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 8 o la reivindicación 9, donde la concentración mínima sostenida en el plasma de la exendina o el agonista análogo de la exendina es aproximadamente 170 pg/ml a aproximadamente 350 pg/ml.
- 45 11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, donde la exendina o el agonista análogo de la exendina es la exendina-4.
12. El uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 11, donde el medicamento se administra una vez a la semana por una inyección subcutánea.
50
13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, donde dicha diabetes es diabetes tipo II.

Figura 1

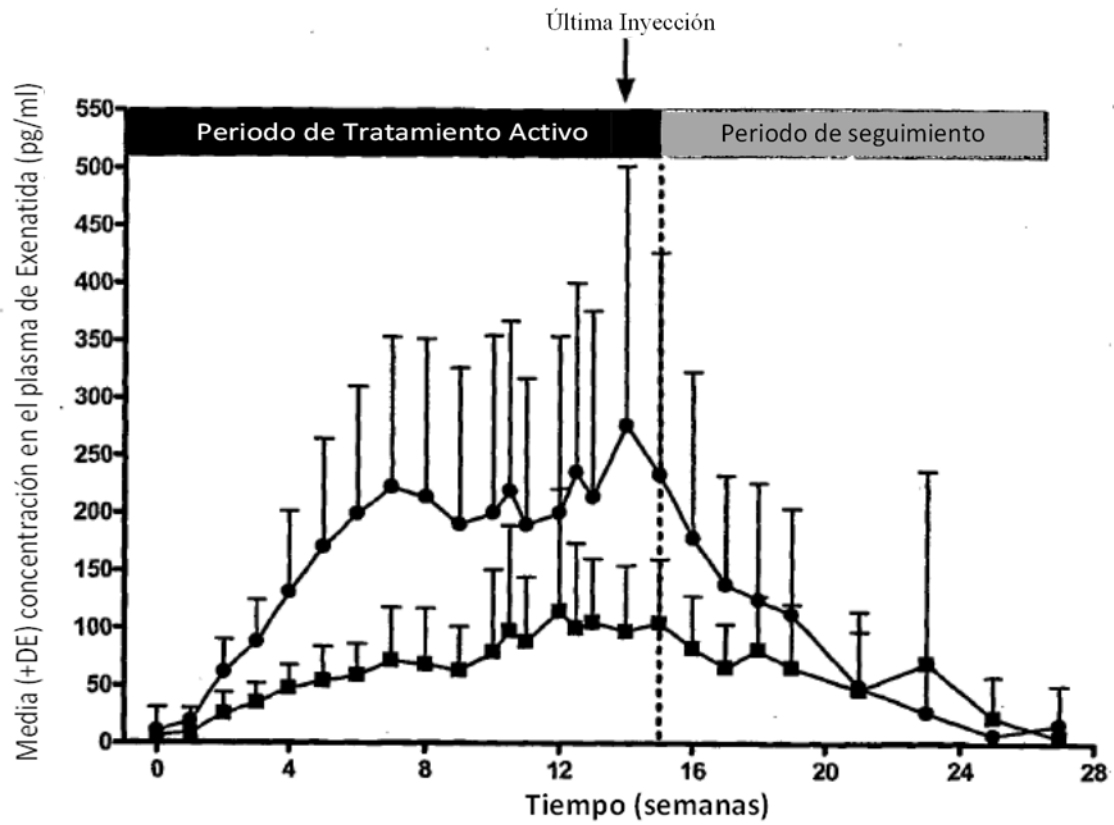


Figura 2A

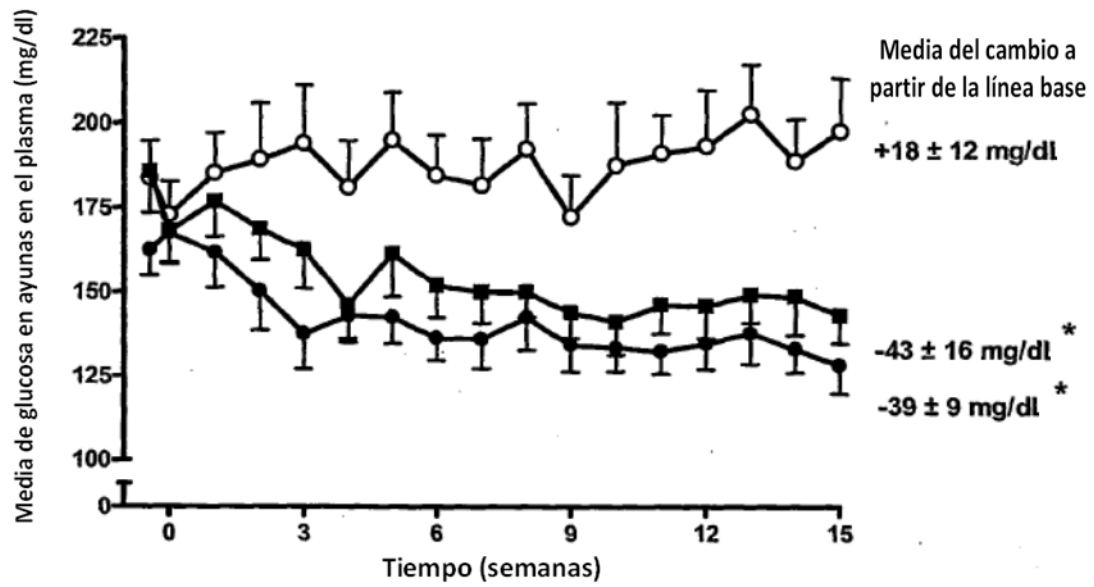


Figura 2B

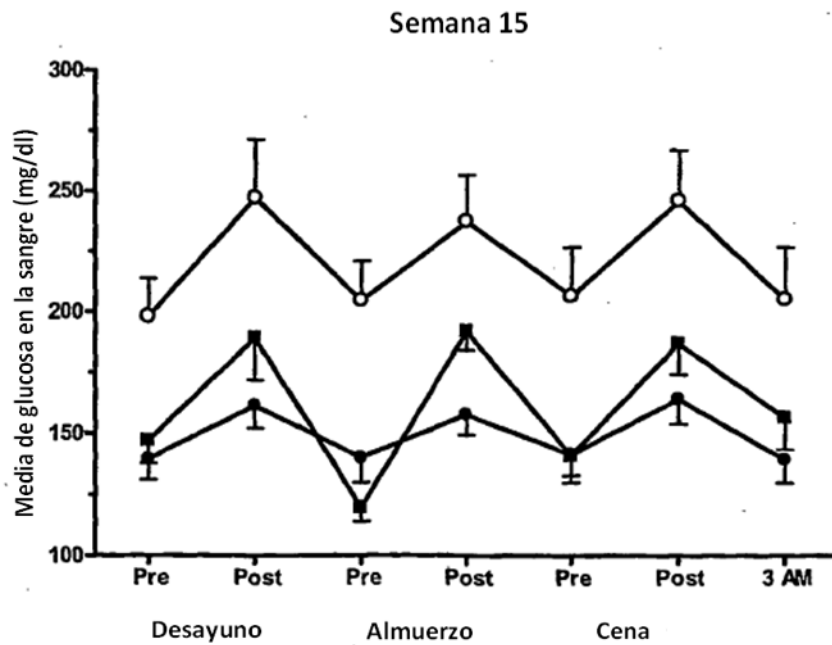
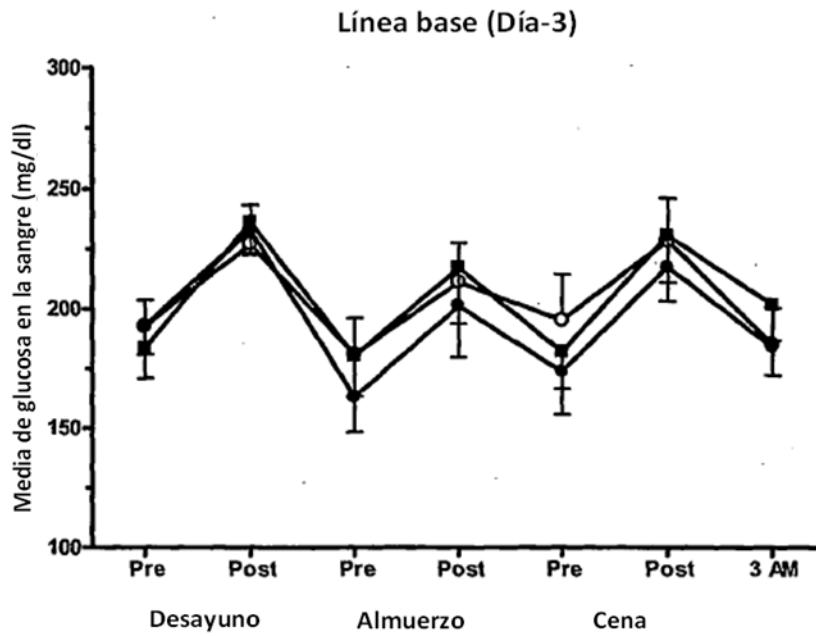


Figura 2C

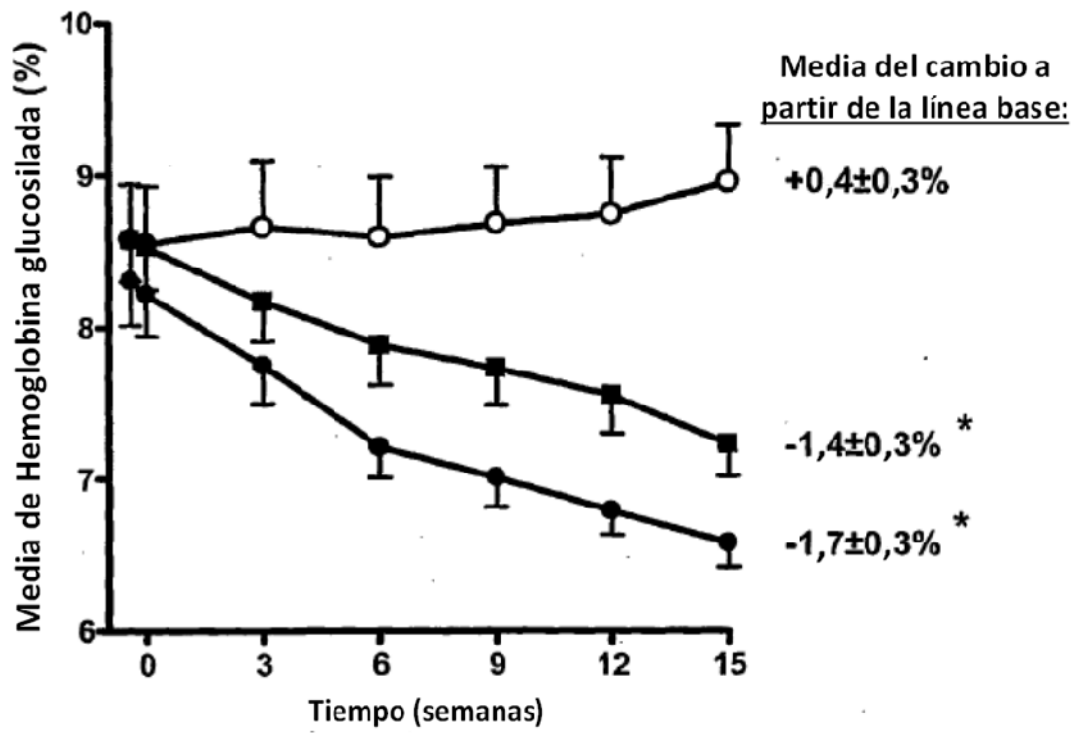


Figura 2D

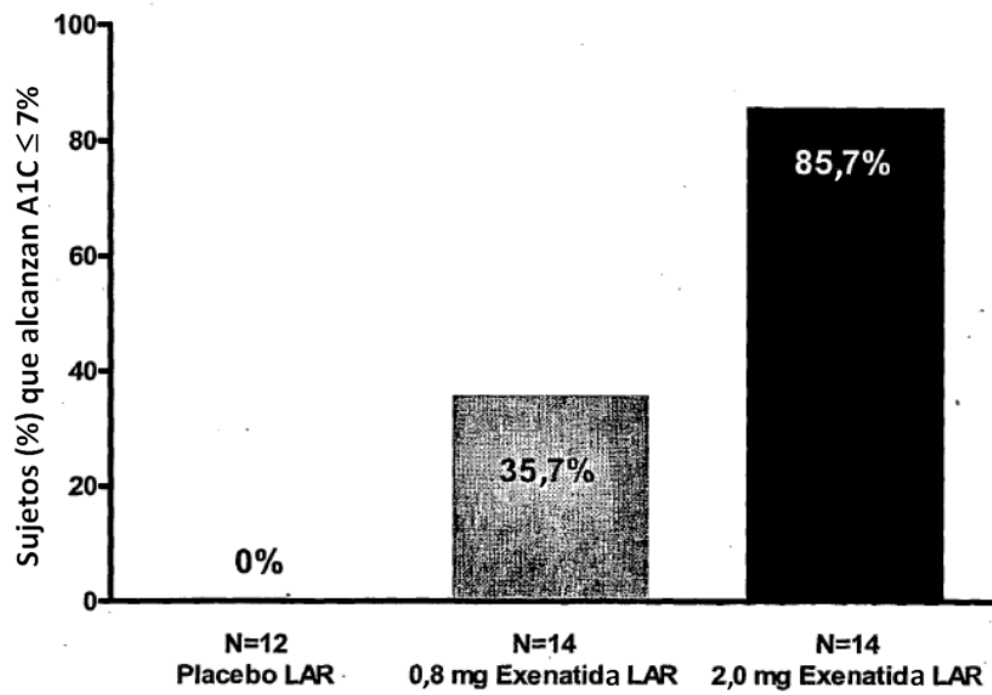


Figura 3

