

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 646**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2009 E 09751513 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2303313**

54 Título: **Exendinas para disminuir el colesterol y los triglicéridos**

30 Prioridad:

21.05.2008 US 54883 P

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

01.12.2015

73 Titular/es:

AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC. (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 2 552 646 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

Exendinas para disminuir el colesterol y los triglicéridos

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere al campo de la medicina, tal como al uso de las exendinas, agonistas de exendinas, y agonistas análogos de exendinas para disminuir los niveles lipídicos del plasma y mejorar la salud cardiovascular de los pacientes.

10

Antecedentes de la invención

Las investigaciones en animales experimentales, investigaciones de laboratorio, epidemiología y formas genéticas de hipercolesterolemia indican que el colesterol elevado es la causa principal de enfermedad coronaria cardíaca. El Estudio Cardíaco Framingham también estableció que el colesterol alto en la sangre es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria cardíaca. Los resultados del estudio de Framingham demostraban que cuanto mayor es el nivel de colesterol, mayor es el riesgo de sufrir enfermedad coronaria cardíaca. En el otro extremo del espectro, la enfermedad coronaria cardíaca en general es poco común con niveles totales de colesterol por debajo de 150 miligramos por decilitro (mg/dl). Una serie de ensayos más recientes de disminución del colesterol utilizando fármacos estatinas ha demostrado que la disminución del colesterol total y el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) reduce las probabilidad de sufrir un caso coronario importante, tal como infarto de miocardio, angina, o procedimientos arteriales coronarios (por ejemplo, angioplastia, o cirugía para derivación coronaria). Grundy et al, *Circulation*, 110:227-239 (2004).

15

El colesterol total del suero contiene tres clases principales de lipoproteínas: aproximadamente el 60-70% de colesterol LDL; aproximadamente el 20-30% de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL); y aproximadamente el 10-15% de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Mientras que el LDL supone la diana primaria de la terapia de disminución del colesterol, el HDL y VLDL tienen un papel en la aterosclerosis.

20

La Asociación Americana del Corazón respalda las directrices del Programa de Educación Nacional del Colesterol (NCEP) para la detección del colesterol alto y las directrices de ayuno saludable de lipoproteínas. Son deseables niveles de colesterol total menores de 200 mg/dl, mientras que de 240 mg/dl y por encima son altos. Los niveles de colesterol HDL de 60 mg/dl y mayores se consideran protectores contra la enfermedad cardíaca, mientras que los niveles menores de 40 mg/dl son un factor de riesgo importante de enfermedad cardíaca. Los niveles de colesterol LDL de 129 mg/dl o menores están cerca o en el óptimo, mientras que de 160 mg/dl o más son altos. Los niveles de triglicéridos de menos de 150 mg/dl son normales, mientras que de 200 mg/dl o más son altos. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report, National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 (2002).

30

Los tratamientos actuales para reducir los triglicéridos, colesterol total, y colesterol LDL elevados en pacientes incluyen la monoterapia oral de molécula pequeña y la terapia de combinación. El primer fármaco de elección es en general un inhibidor de la HMG CoA reductasa, es decir, una estatina. Las estatinas ejemplares incluyen, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, y simvastatina. Otra clase de fármacos es la de secuestrantes de ácidos biliares, tales como colesevelam, colestiramina, y colestipol. Otra clase más de fármacos es la de los fibratos, tales como fenofibrato, clofibrato, y gemfibrozil. Otros fármacos que se utilizan para tratar el colesterol alto incluyen ezetimiba, ácido nicotínico, y probucol. Varios de estos fármacos se utilizan en una terapia de combinación, tal como el ADVICOR® (lovastatina y niacina de Abbot Laboratories); CADUET® (atorvastatina y amlodipina de Pfizer, Inc.); y VYTORIN™ (simvastatina y ezetimiba de Merck y Shering Plough).

35

Las exendinas y 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 del *Heloderma suspectum*. Eng et al, *J. Biol. Chem.*, 265:20259-62 (1990); Eng et al, *J. Biol. Chem.*, 267:7402-05 (1992).

40

Las exendinas tienen algo de similitud de secuencia con varios miembros de la familia del péptido tipo glucagón (GLP). Por ejemplo, la exendina-4 tiene una identidad de secuencia del 53% con el péptido tipo glucagón 1 (GLP-1). Göke et al, *J. Biol. Chem.*, 268:19650-55 (1993). Sin embargo, la exendina-4 se transcribe desde un gen distinto, no desde el homólogo del monstruo de Gila del gen proglucagón de mamíferos a partir del que se expresa el GLP-1. La estructura del péptido sintético exendina-4 no se creó por modificación secuencial de la estructura del GLP-1. Nielsen et al, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 4(4):401-405 (2003); Nielsen et al, *Regulatory Peptides*, 117:77-88 (2004).

45

La exendina-4 es un potente agonista del receptor del GLP-1 *in vitro*. El péptido también estimula la liberación de somatostatina e inhibe la liberación de gastrina en estómagos aislados. Göke 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

50

55

60

65

que la exendina-3 y exendina-4 eran agonistas del receptor GLP-1 en la estimulación de producción de cAMP, y liberación de amilasa a partir de las células acinares pancreáticas. Malhotra 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 en el tratamiento de la diabetes mellitus y la prevención de la hiperglucemia. Patente de EE.UU. N° 5.424.286. La exendina-4 sintética, que se conoce en general como exenatida, está disponible comercialmente como BYETTA® (Amylin Pharmaceuticals, Inc y Eli Lilly & Company). Se ha propuesto la administración sostenida de exendinas. Publicación de EE. UU. N° 2004/0053819.

10 Existe la necesidad de nuevas y mejores composiciones y formulaciones farmacéuticas para reducir los niveles de colesterol total, los niveles de colesterol LDL, y niveles de triglicéridos en pacientes que tienen necesidad de las mismas, para tratar la dislipidemia, y la aterosclerosis en pacientes que necesitan las mismas, y para reducir el riesgo de aterosclerosis, ataques cardíacos e ictus en pacientes que necesitan las mismas. Se describen en el presente documento composiciones y formulaciones farmacéuticas que cubren las necesidades de estos pacientes.

15

Sumario de la invención

La presente invención se define por las reivindicaciones

20 Se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas que comprenden una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para disminuir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, y niveles de triglicéridos (por ejemplo, niveles de triglicéridos en ayunas) en pacientes que necesitan el mismo, por la administración a los pacientes de formulaciones que comprenden cantidades suficientes de la exendina-4 o un análogo de la misma para mantener un estado estable de concentraciones plasmáticas medias, media geométrica o mínimas de la exendina-4 o un análogo de la misma eficaces para reducir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos (por ejemplo, niveles de triglicéridos en ayunas) en los pacientes, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4.

25

30 La presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para disminuir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos en un paciente que tiene necesidad del mismo, comprendiendo el método:

35 identificar un paciente que tenga necesidad de una reducción de los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos; y administrar al paciente la formulación farmacéutica una vez a la semana en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml para reducir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL o niveles de triglicéridos en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde la formulación farmacéutica se administra por inyección subcutánea.

40

También se proporciona una formulación farmacéutica que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para disminuir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL o niveles de triglicéridos en un paciente que tiene necesidad del mismo, comprendiendo el método:

45

identificar un paciente que tenga necesidad de una reducción de los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos; y administrar al paciente la formulación farmacéutica una vez a la semana en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml para reducir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL o niveles de triglicéridos en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde la formulación farmacéutica es una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada.

50

Se proporciona además una formulación farmacéutica que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para disminuir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL o niveles de triglicéridos en un paciente que necesita del mismo, comprendiendo el método:

55

identificar un paciente que tenga necesidad de una reducción de los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos; y administrar al paciente la formulación farmacéutica una vez al mes en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml para reducir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL o niveles de triglicéridos en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde la formulación farmacéutica se administra por inyección subcutánea.

60

65

Se proporciona adicionalmente una formulación farmacéutica que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para disminuir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL o niveles de triglicéridos, comprendiendo el método:

- 5 identificar un paciente que tenga necesidad de una reducción de los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos; y administrar al paciente la formulación farmacéutica una vez al mes en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml para reducir los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL o niveles de triglicéridos en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde la formulación farmacéutica es una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada.

15 Se proporciona en el presente documento formulaciones farmacéuticas que comprenden una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para tratar la dislipidemia y la aterosclerosis en pacientes que necesitan del mismo administrando a los pacientes formulaciones que comprenden cantidades suficientes de exendina-4, o un análogo de la misma para mantener un estado estable de concentraciones plasmáticas medias, media geométrica o mínimas de la exendina-4 o un análogo de la misma eficaces para tratar la dislipidemia o la aterosclerosis en los pacientes, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4.

20 Por lo tanto, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para tratar la dislipidemia o aterosclerosis en un paciente que necesita del mismo, comprendiendo el método:

- 25 identificar un paciente que tenga necesidad de un tratamiento para la dislipidemia o aterosclerosis; y administrar al paciente la formulación farmacéutica una vez a la semana o al mes en una cantidad suficiente para mantener un estado medio o mínimo estable de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml durante al menos una semana para tratar la dislipidemia o aterosclerosis en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde:

- a) la formulación farmacéutica se administra por inyección subcutánea; o
- b) la formulación farmacéutica es una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada.

35 La invención también se refiere a las formulaciones farmacéuticas que comprenden una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en la prevención, tratamiento, y reducción del riesgo de ataques cardíacos e ictus en pacientes que tienen necesidad del mismo administrando a los pacientes formulaciones que comprenden cantidades suficientes de exendina-4 o un análogo de la misma para mantener un estado estable de la concentración plasmática media, media geométrica o mínima de exendina-4 o análogos de la misma, eficaz para tratar, prevenir, o reducir el riesgo de ataques cardíacos e ictus en los pacientes, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4.

45 Se proporciona en el presente documento el uso de exendina-4 y análogos de la misma en la fabricación de medicamentos para su uso en la disminución de los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL o niveles de triglicéridos (por ejemplo, los niveles de triglicéridos en ayunas). También se proporcionan en el presente documento los usos de la exendina-4, y análogos de la misma en la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la dislipidemia y aterosclerosis, y en la reducción del riesgo de ataques cardíacos e ictus, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4.

50 La formulación farmacéutica comprende la exendina-4 o un análogo de la misma y se administra una vez la semana o una vez al mes en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma a un nivel de 145 pg/ml a 700 pg/ml. En otras realizaciones, el estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma es de 175 pg/ml a 650 pg/ml; 200 pg/ml a 600 pg/ml; 200 pg/ml a 400 pg/ml; en otros casos, la formulación contiene exendina-4 o un análogo de la misma en una cantidad de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1 mg; o aproximadamente 0,1 mg.

60 En una realización de las formulaciones farmacéuticas para el uso que se describe en el presente documento, la exendina-4 o un análogo de la misma es la exendina-4.

65 En una realización, las formulaciones farmacéuticas comprenden microesferas poliméricas poli(láctido-co-glicólido) que encapsulan exenatida, donde tales formulaciones farmacéuticas comprenden aproximadamente un 5% (p/p) de exenatida, aproximadamente un 2% (p/p) de sacarosa, y aproximadamente un 93% (p/p) del polímero poli(láctido-co-glicólido).

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Concentraciones plasmáticas de exenatida (media+SD) durante un periodo de 30 semanas en 128 pacientes que reciben exenatida una vez a la semana. La semana 30, la concentración plasmática media era de 388 pg/ml, y la media geométrica de la concentración plasmática era de 300,2 pg/ml.

Figura 2. Triglicéridos en ayunas. **(2A)** Los triglicéridos en ayunas (mg/dl) disminuyeron una media de 42 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en los pacientes que recibieron exenatida una vez a la semana. **(2B)** Los triglicéridos en ayunas disminuyeron una media de 22 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida dos veces al día.

Figura 3. Colesterol. **(3A)** El colesterol total disminuyó una media de 11,9 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida una vez a la semana. **(3B)** El colesterol total disminuyó una media de 3,8 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida dos veces al día. **(3C)** El colesterol LDL disminuyó una media de 4,9 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida una vez a la semana. **(3D)** El colesterol LDL aumentó una media de 1,2 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida dos veces al día, **(3E)** El colesterol HDL disminuyó una media de 0,9 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida una vez a la semana. **(3F)** El colesterol HDL disminuyó una media de 1,3 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida dos veces al día.

Figura 4. Pérdida de peso. **(4A)** Tras 30 semanas, el peso corporal de los pacientes que recibieron exenatida una vez a la semana disminuyó una media de 3,7 kg. **(4B)** Tras 30 semanas, el peso corporal de los pacientes que recibieron exenatida dos veces al día disminuyó una media de 3,6 kg.

Figura 5. Hemoglobina A_{1C} (HbA_{1C}). **(A)** La HbA_{1C} disminuyó una media del 1,9% desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida una vez a la semana. **(B)** La HbA_{1C} disminuyó una media del 1,5% desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida BID.

Figura 6. Glucosa postprandial en ayunas. **(A)** La glucosa en la sangre postprandial en ayunas disminuyó una media de 42 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida una vez a la semana. **(B)** La glucosa en la sangre postprandial en ayunas disminuyó una media de 25 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibieron exenatida BID.

Descripción detallada de la invención

Se proporcionan en el presente documento composiciones para su uso en métodos para reducir los niveles de colesterol total, reducir los niveles de colesterol LDL, reducir los niveles de triglicéridos, tratar la dislipidemia, tratar la aterosclerosis, y reducir el riesgo de ataques cardíacos e ictus en pacientes que necesitan o desean el mismo administrando exendina-4 o un análogo de la misma. Los métodos incluyen la administración crónica (es decir, sostenida) de una cantidad eficaz de exendina-4 o un análogo de la misma a un paciente para conseguir los resultados deseados que se describen en el presente documento.

Se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas para su uso en métodos para disminuir los niveles de colesterol total en pacientes que necesitan los mismos identificando los pacientes que necesitan una reducción de los niveles de colesterol total y administrando a los pacientes una formulación farmacéutica que comprende una cantidad suficiente de exendina-4 o un análogo de la misma para mantener un estado estable de la concentración plasmática media, media geométrica o mínima de la exendina-4 o un análogo de la misma eficaz para reducir los niveles de colesterol total en el paciente. Los niveles de colesterol total se pueden reducir al menos 1 mg/dl; al menos 2 mg/dl; al menos 3 mg/dl; al menos 4 mg/dl; al menos 5 mg/dl; al menos 6 mg/dl; al menos 7 mg/dl; al menos 8 mg/dl; o al menos 9 mg/dl. En otros casos, los niveles de colesterol se pueden reducir al menos 10 mg/dl. En otros casos más, los niveles de colesterol total se pueden reducir de 1 mg/dl a 25 mg/dl; de 5 mg/dl a 25 mg/dl; o de 10 mg/dl a 25 mg/dl. En unos casos, el paciente tiene un nivel de colesterol total en la sangre de 200 mg/dl o más. En otros casos el paciente tiene un nivel de colesterol total en la sangre de 240 mg/dl o más. En unos casos, los niveles de colesterol total en la sangre son niveles de colesterol total en la sangre en ayunas que se miden tras un ayuno de 8-12 horas sin ingesta oral de alimento o líquidos.

Se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas para su uso en métodos para disminuir los niveles de colesterol LDL en un paciente que necesita los mismos identificando los pacientes que necesitan una reducción de los niveles de colesterol LDL y administrando a los pacientes una formulación farmacéutica que comprende una cantidad suficiente de exendina-4 o un análogo de la misma para mantener un estado estable del nivel medio, media geométrica o mínimo de concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma eficaz para reducir los niveles de colesterol LDL en el paciente. Los niveles de colesterol LDL se pueden reducir al menos 1 mg/dl; al menos 2 mg/dl; al menos 3 mg/dl; al menos 4 mg/dl; al menos 5 mg/dl; al menos 6 mg/dl; al menos 7 mg/dl; al menos 8 mg/dl; al menos 9 mg/dl; o al menos 10 mg/dl. En otros casos, los niveles de colesterol LDL se pueden reducir de 1 mg/dl a 20 mg/dl; de 1 mg/dl a 15 mg/dl; o de 1 mg/dl a 10 mg/dl. En otros casos, el paciente tiene niveles de colesterol LDL de 130 mg/dl o más. En otros casos, el paciente tiene niveles de colesterol LDL de 160 mg/dl o más. En otros casos más, el paciente tiene niveles de colesterol LDL de 190 mg/dl o más. En unos casos, los niveles de colesterol LDL son niveles de colesterol LDL en ayunas que se miden tras un ayuno de 8-12 horas sin ingesta oral de alimento o líquidos.

Se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas para su uso en métodos para reducir los niveles de triglicéridos en pacientes que necesitan los mismos identificando los paciente que necesitan una reducción de los niveles de triglicéridos y administrando a los pacientes la formulación farmacéutica que comprende una cantidad suficiente de exendina-4 o un análogo de la misma para mantener un estado estable del nivel medio, media geométrica o mínimo de la concentración plasmática de la exendina, agonista de exendina, o análogo del agonista de la exendina eficaz para reducir los niveles de triglicéridos en el paciente. En un caso, los niveles de triglicéridos son niveles de triglicéridos en ayunas. Los niveles de triglicéridos se pueden medir tras un ayuno de 9-12 horas sin ingesta oral de alimento o líquidos. En un caso, los niveles de triglicéridos se reducen al menos 5 mg/dl; al menos 10 mg/dl; al menos 15 mg/dl; al menos 20 mg/dl; al menos 25 mg/dl; al menos 30 mg/dl; al menos 35 mg/dl; al menos 40 mg/dl; al menos 45 mg/dl; o al menos 50 mg/dl. En otros casos, los niveles de triglicéridos se reducen desde 10 mg/dl a 70 mg/dl; desde 20 mg/dl a 60 mg/dl; o desde 30 a 50 mg/dl. en un caso, el paciente tiene niveles de triglicéridos de 150 mg/dl o mayores. En otro caso, el paciente tiene niveles de triglicéridos de 200 mg/dl o mayores. En otro caso más, el paciente tiene niveles de triglicéridos de 500 mg/dl o mayores.

Se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas para su uso en métodos para tratar la dislipidemia en pacientes que necesitan los mismos, identificando los pacientes que necesitan tratamiento para la dislipidemia y administrando a los pacientes una formulación farmacéutica que comprende una cantidad suficiente de exendina-4 o un análogo de la misma para mantener un estado estable del nivel medio, media geométrica o mínimo de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma eficaz para tratar la dislipidemia en el paciente. "Dislipidemia" puede incluir una o más de las siguientes: hiperlipidemia (por ejemplo, lípidos elevados), hipergliceridemia (por ejemplo, glicéridos elevados), hipertrigliceridemia (por ejemplo, triglicéridos elevados), hipercolesterolemia (por ejemplo, colesterol elevado), hiperlipoproteinemia (por ejemplo, colesterol LDL elevado), hiperquilomicronemia (por ejemplo, quilomicrones elevados), e hiperlipidemia combinada (por ejemplo, triglicéridos y colesterol LDL elevados).

Se proporciona en el presente documento formulaciones farmacéuticas para su uso en métodos para tratar o enlentecer la progresión de la aterosclerosis en pacientes que necesitan los mismos identificando los pacientes que necesitan tratamiento para aterosclerosis y administrando a los pacientes una formulación farmacéutica que comprende una cantidad suficiente de exendina-4 o un análogo de la misma para mantener un estado estable del nivel medio, media geométrica o mínimo de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma eficaz para tratar o enlentecer la progresión de la aterosclerosis en el paciente. La aterosclerosis es una enfermedad en la que se desarrollan placas en el interior de las arterias. La placa se compone de grasa, colesterol, calcio, y otras sustancias que se encuentran en la sangre. Con el tiempo, la placa se endurece, estrecha las arterias, y reduce el flujo de sangre rica en oxígeno a los órganos y otras partes del cuerpo, lo que da lugar a ataques cardíacos e ictus.

Se proporcionan en el presente documento formulaciones farmacéuticas para su uso en métodos para tratar, prevenir o reducir el riesgo de ataques cardíacos e ictus en pacientes que necesitan los mismos identificando los pacientes que necesitan tratamiento, prevención o reducción del riesgo de ataques cardíacos o ictus y administrando a los pacientes una formulación farmacéutica que comprende una cantidad suficiente de exendina-4 o un análogo de la misma para mantener un estado estable del nivel medio, media geométrica, o mínimo de concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma eficaz para tratar, prevenir o reducir el riesgo de ataques cardíacos o ictus en el paciente.

La formulación farmacéutica comprende exendina-4 o un análogo de la misma en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml. En otras realizaciones, el estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina, agonista de la exendina, o agonista análogo de exendina es de 175 pg/ml a 650 pg/ml; 200 pg/ml a 600 pg/ml; 200 pg/ml a 400 pg/ml.

En algunos casos, la exendina-4 o un análogo de la misma se da por administración crónica. "Administración crónica" se refiere a la administración de las formulaciones que contienen la exendina-4 o un análogo de la misma de modo continuo (en oposición a un modo agudo) para mantener la concentración plasmática en o por encima del nivel necesario para obtener el efecto terapéutico deseado durante un periodo de tiempo prolongado. En un caso, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es el estado estable de la concentración plasmática media (es decir, C_{ss}) de exendina-4 o un análogo de la misma. La concentración plasmática media es el área bajo la curva de concentración plasmática en estado estable frente al tiempo durante el intervalo de dosificación dividido por el intervalo de dosificación. En otro caso, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es el estado estable de la concentración plasmática mínima de exendina-4 o un análogo de la misma. En otro caso más, la "cantidad terapéuticamente eficaz" es el estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma.

El experto en la técnica reconocerá que la concentración plasmática media, media geométrica o mínima que se necesita para obtener el efecto terapéutico deseado puede no conseguirse inmediatamente tras la administración de la exendina-4 o un análogo de la misma, sino que puede costar desde horas a días a semanas para alcanzarse. En consecuencia, la concentración plasmática media, mínima o media geométrica se debe medir en el estado estable. Una vez que se alcanza, el estado estable de la concentración plasmática media, mínima, o media geométrica se mantiene durante el periodo de tiempo deseado para obtener su efecto terapéutico.

“Administración crónica” también se refiere a la administración de exendina-4 o un análogo de la misma de cualquier manera que consiga la cantidad terapéuticamente eficaz. Modos de administración ejemplares incluyen la infusión continua (bien por vía intravenosa o subcutánea); el uso de una bomba o sistema de medición (sea implantado o externo, para el suministro continuo o intermitente); y las formulaciones de liberación prolongada, liberación lenta, liberación sostenida o de acción prolongada. En un ejemplo, la formulación para “administración crónica” es una formulación de liberación sostenida basada en un polímero. Se describen formulaciones de liberación sostenida basadas en polímeros en la Patente de EE. UU. N° 6.824.822; Publicación de EE. UU. N° 2006/0099271; Publicación de EE. UU. N° 2004/0228833; Publicación de EE. UU. N° 2004/0208929; Publicación de EE. UU. N° 2005/0271702; Publicación de EE. UU. N° 2006/0110423; documento WO 2004/035754; documento WO 2004/035762; documento WO 2004/036186; documento WO 2005/102293; documento WO 2005/110425; y documento WO 2007/081321. Otros modos de administración ejemplares incluyen la administración intravenosa, transmucosa, intranasal, oral, intramuscular, subcutánea, transdérmica, por inhalación, o pulmonar.

En un caso de las formulaciones y métodos que se describen en la presente documento, el estado estable de concentración plasmática mínima de exendina-4 o un análogo de la misma está a un nivel de al menos 100 pg/ml, al menos 125 pg/ml, o al menos 145 pg/ml durante al menos 1 días, al menos 2 días, al menos 3 días, al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 3 semanas, al menos 1 mes, al menos meses o al menos 6 meses.

En otros casos de las formulaciones para el uso que se describe en el presente documento, el estado estable de la concentración plasmática media o mínima de exendina-4 o un análogo de la misma está a un nivel desde 100 pg/ml a 1.000 pg/ml; desde 100 pg/ml a 750 pg/ml; desde 145 pg/ml a 700 pg/ml; desde 150 pg/ml a 700 pg/ml; desde 150 pg/ml a 650 pg/ml; desde 200 pg/ml a 650 pg/ml; desde 200 pg/ml a 600 pg/ml; o desde 200 pg/ml a 550 pg/ml. En una realización la concentración plasmática es el estado estable de la concentración plasmática media.

En otros casos más de las formulaciones para el uso que se describe en el presente documento, el estado estable de la concentración plasmática media o mínima de exendina-4 o un análogo de la misma está a un nivel de al menos 75 pg/ml, al menos 100 pg/ml, al menos 150 pg/ml, al menos 175 pg/ml, al menos 200 pg/ml, al menos 225 pg/ml, o al menos 250 pg/ml. En una realización, la concentración plasmática es el estado estable de la concentración plasmática media.

En otras realizaciones más de las formulaciones para el uso que se describe en el presente documento, el estado estable de la media geométrica de concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma está a un nivel de 145 pg/ml a 700 pg/ml. En otras realizaciones el estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma es de 175 pg/ml a 650 pg/ml; 200 pg/ml a 600 pg/ml; 200 pg/ml a 400 pg/ml.

En otros casos más de las formulaciones para el uso que se describe en el presente documento, el estado estable de la concentración plasmática media o mínima de exendina-4 o un análogo de la misma es 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 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 una realización, la concentración plasmática es el estado medio estable de concentración plasmática.

En más casos de las formulaciones para el uso que se describe en el presente documento, cualquiera de los estados estables anteriores de las concentraciones plasmáticas medias, medias geométricas o mínimas de exendina-4 o un análogo de la misma se mantienen durante al menos un día, al menos una semana, al menos un mes, al menos tres meses o al menos un año. En otros casos de las formulaciones para el uso que se describe en el presente documento, cualquiera de los estados estables anteriores de las concentraciones plasmáticas medias, medias geométricas, o mínimas se mantienen durante al menos aproximadamente 3 días, al menos aproximadamente 5 días, al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, al menos aproximadamente 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. En una realización de las formulaciones para el uso que se describe en el presente documento, el estado estable de la concentración plasmática media, media geométrica o mínima se mantiene durante al menos una semana a doce semanas; de una semana a ocho semanas; o de una semana a cuatro semanas.

En uno cualquiera de los casos de las formulaciones para el uso que se describe en el presente documento, las concentraciones plasmáticas circulantes de exendina-4 o un análogo de la misma se pueden mantener en el estado estable de la concentración plasmática media, media geométrica o mínima o en aproximadamente un 5%, aproximadamente un 10%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25%, o aproximadamente un 50% de la concentración plasmática media, media geométrica o mínima. En otros casos, las concentraciones plasmáticas circulantes se mantienen a la concentración media, media geométrica, o mínima determinada o a aproximadamente el 98%, aproximadamente el 97%, aproximadamente el 96%, aproximadamente el 95%, aproximadamente el 90%,

aproximadamente el 80%, aproximadamente el 70%, o aproximadamente el 60% de la concentración media, media geométrica, o mínima.

5 En una realización, el estado estable de la concentración plasmática media, media geométrica, o mínima de exendina-4 o un análogo de la misma es el estado estable de la concentración plasmática media, media geométrica o mínima de una exendina-4 o análogo de la misma que da como resultado un efecto terapéutico (por ejemplo, la reducción del colesterol total, el colesterol LDL, los triglicéridos) sustancialmente equivalente al que se observa con un determinado estado estable de la concentración media, media geométrica, o mínima plasmática de exendina-4.
10 Sustancialmente equivalente puede ser $\pm 50\%$, $\pm 25\%$, $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, o $\pm 5\%$ respecto al estado estable de la concentración plasmática media, mínima o media geométrica que se observa con un determinado estado estable de la concentración plasmática media, mínima o media geométrica de exendina-4.

Se puede utilizar cualquier formulación para la liberación sostenida de exendina-4 o un análogo de la misma. Las formulaciones ejemplares se describen en la Patente de EE. UU. N° 6.828.303; Publicaciones de EE. UU. N°s 2006/0084604, 2006/0034923, 2006/0034889 y 2005/0171503; Solicitud de Patente Europea N° 1512395 A1; y documentos WO 2006/041538, WO 2006/017852, WO 2005/041873, WO 2005/112633 y WO 2005/040195.
15

En otra realización, la exendina-4 o un análogo de la misma se puede administrar en una formulación de liberación sostenida basada en un polímero. Formulaciones ejemplares de liberación sostenida basadas en polímeros incluyen las formulaciones descritas en la Patente de EE. UU. N° 6.824.822; Publicación de EE. UU. N° 2006/0099271; Publicación de EE. UU. N° 2004/0228833; Publicación de EE. UU. N° 2004/0208929; Publicación de EE. UU. N° 2005/0271702; Publicación de EE. UU. N° 2006/0110423; documento WO 2004/035754; documento WO 2004/035762; documento WO 2004/036186; documento WO 2005/102293; documento WO 2005/110425; y documento WO 2007/081321.
20

En algunas realizaciones, las formulaciones para el uso que se describe en el presente documento proporcionan además que la exendina-4 o un análogo de la misma se co-administre con uno o más agentes para bajar el colesterol y/o triglicéridos. Agentes ejemplares incluyen inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina); secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colessevelam, colestiramina, colestipol); fibratos (por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil); ezetimiba, ácido nicotínico, probucol, una combinación de lovastatina/niacina; una combinación de atorvastatina/amlodipina; y una combinación de simvastatina/ezetimiba. La co-administración se puede conseguir por la administración por separado de la exendina, agonista de exendina o agonista análogo de exendina con el agente para bajar el colesterol y/o triglicéridos, o se administra en una única formulación farmacéutica que comprende la exendina, agonista de exendina o agonista análogo de exendina y el agente para bajar el colesterol y/o triglicéridos. Los regímenes de dosificación apropiados para los agentes para bajar el colesterol y/o los triglicéridos se conocen en general en la técnica.
25
30
35

El término "exendina" incluye péptidos de exendina de origen natural (o versiones sintéticas de la de origen natural) que se encuentran en las secreciones salivares del monstruo de Gila. Las exendinas de interés particular 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 naturalmente en las secreciones salivares de *Heloderma suspectum*. Eng et al, J. Biol. Chem., 265:20259-62 (1990); Eng et al, J. Biol. Chem., 267:7402-05 (1992). La exendina-4 como existe en las secreciones salivares del monstruo de Gila es un péptido amidado. Se debería apreciar, sin embargo, que los agonistas de exendina y agonistas análogos de exendina para el uso en los métodos descritos en el presente documento no se limitan a las formas amidadas, sino que incluyen la forma ácida, la forma de sal farmacéuticamente aceptable, o cualquier otra forma fisiológicamente activa de la molécula. En un caso, el término exendina, ya se refiera a los péptidos nativos o las versiones sintéticas de las exendinas peptídicas nativas (por ejemplo, la exendina-4, exendina-3), se puede utilizar de manera intercambiable con la expresión "agonista de exendina".
40
45
50

"Agonista de exendina" y "agonista análogo de exendina" se refiere a péptidos u otros compuestos que producen la actividad biológica de una exendina peptídica de referencia, preferentemente que tiene una potencia igual o mejor que la exendina peptídica de referencia, o con cinco órdenes de magnitud (más o menos) de potencia en comparación con la exendina peptídica de referencia, por ejemplo, 4, 3, 2, o 1 órdenes de magnitud, cuando se evalúa por medidas conocidas en la técnica tal como por estudios de unión al receptor y de competición como se describe, por ejemplo, por Hargrove et al, Regulatory Peptides, 141:113-119 (2007), cuya divulgación se incluye por referencia en el presente documento. En un caso, la expresión se refiere a un péptido o compuesto que produce un efecto biológico similar al de la exendina peptídica de referencia, por ejemplo un compuesto (1) que tiene una actividad en los ensayos para bajar el colesterol similar a la exendina peptídica de referencia, y (2) que opcionalmente se une específicamente en un ensayo al receptor de referencia o en un ensayo de unión competitiva con una exendina peptídica de referencia marcada. Preferentemente, los agonistas de la exendina se unirán en tales ensayos con una afinidad menor de 1 μM , y más preferentemente con una afinidad menor de 1-5 nM. Tales agonistas de la exendina 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, preferentemente la exendina-4. Los agonistas de exendina y agonistas análogos de exendina no incluyen el GLP-1 y
55
60
65

las variantes, análogos y derivados del mismo.

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un compuesto no tóxico que se puede administrar a un paciente junto con un agonista de exendina o un agonista análogo de exendina de la invención, y que no destruye la actividad farmacológica del mismo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, isotónicos y agentes de absorción retardada 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 cualquier medio o agente sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar principios activos suplementarios en las composiciones.

Las secuencias de exendina comparadas con la secuencia del GLP-1 son: H A E G T F T S D V S S Y L E G Q A A K E F I A W L V K G R-NH₂ (GLP-1(7-36)-NH₂ (SEC ID N° 3); H S D G T F T S D L S K Q M E E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S-NH₂ (exendina-3-NH₂ (SEC ID N° 2)); D L S K Q M E E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S-NH₂ (exendina-4(9-39)-NH₂ (SEC ID N° 4)); H G E G T F T S D L S K Q M E E E A V R L F I E W L K N G G P S S G A P P P S-NH₂ (exendina-4-NH₂ (SEC ID N° 1)); H S D A T F T A E Y S K L L A K L A L Q K Y L E S I L G S S T S P R P P S S (helospectina I (SEC ID N° 5)); H S D A T F T A E Y S K L L A K L A L Q K Y L E S I L G S S T S P R P P S (helospectina II (SEC ID N° 6)); H S D A I F T E E Y S K L L A K L A L Q K Y L A S I L G S R T S P P P-NH₂ (helodermina-NH₂ (SEC ID N° 7)); y H S D A I F T Q Q Y S K L L A K L A L Q K Y L A S I L G S R T S P P P-NH₂ (Q₈,Q₉ helodermina-NH₂ (SEC ID N° 8)).

Se investigó la relación entre actividad y estructura de la exendina en cuanto a estructuras que pudieran estar relacionadas con la actividad de la exendina, su estabilidad al metabolismo, y para mejorar sus características físicas, especialmente en lo que se refiere a la estabilidad peptídica y la disposición para sistemas de suministro alternativos, y se han desarrollado varios compuestos peptídicos agonistas análogos de exendina. Los agonistas análogos de exendina incluyen análogos de exendina con actividad agonista en los que se han insertado, eliminado o sustituido uno o más aminoácidos de origen natural por otros aminoácidos. Los agonistas análogos de exendina son análogos peptídicos de la exendina-4. En un aspecto, los métodos para reducir los niveles de colesterol total, reducir los niveles de colesterol LDL, reducir los niveles de triglicéridos, y tratar la dislipidemia comprenden la administración crónica de un agonista análogo de exendina a un paciente que lo necesita.

Los agonistas análogos de exendina incluyen péptidos que están codificados por polinucleótidos que expresan análogos de exendina biológicamente activos con actividad agonista, como se definen en el presente documento. Por ejemplo, los agonistas análogos de 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. El número de sustituciones, eliminaciones, o adiciones es de 10 aminoácidos o menos, 5 aminoácidos o menos, 3 aminoácidos o menos, 2 aminoácidos o menos, o 1 aminoácido o menos. En un aspecto de la invención, las sustituciones incluyen una o más sustituciones conservadoras. Una sustitución “conservadora” denota el remplazo de un resto de aminoácido por otro resto similar, biológicamente activo. Ejemplos de sustituciones conservadoras incluyen la sustitución de un resto hidrófobo, tal como isoleucina, valina, leucina, o metionina por otro, o la sustitución de un resto polar por otro, tal como la sustitución de arginina por lisina, ácidos glutámico por aspártico, o glutamina por asparagina, y similares. La siguiente tabla enumera ilustrativamente, pero sin limitación, las sustituciones de aminoácidos conservadoras.

45

TABLA

RESTO ORIGINAL	SUSTITUCIONES EJEMPLARES
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

RESTO ORIGINAL	SUSTITUCIONES EJEMPLARES
LYS	ARG, GLN, GLU, THR
MET	LEU, ILE, VAL
PHE	LEU, TYR
SER	THR, ALA, ASN
THR	SER, ALA
TRP	ARG, SER
TYR	PHE
VAL	ILE, LEU, ALA
PRO	ALA

Se entiende además que los agonistas análogos de 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 β -aminoácidos, restos de γ -aminoácidos, y restos de D-aminoácidos), modificaciones del grupo funcional del extremo C, tales como amidas, ésteres, y modificaciones cetona del extremo C y modificaciones del grupo funcional del extremo N, tales como aminas aciladas, bases de Schiff, o ciclación, como se encuentran, por ejemplo, en el aminoácido ácido piroglutámico.

Tales derivados peptídicos incluyen la exendina-4 y análogos de la misma conjugados (con o sin un grupo de unión) con una o más moléculas de polímero, tales como el polietilenglicol ("PEG"), albúmina, cadenas de ácidos grasos de varias longitudes (por ejemplo, estearil, palmitoil, octanoil, etc.), o por la adición de poliaminoácidos, tales como poli-his, poli-arg, poli-lys, y poli-ala. Las modificaciones de las exendinas, agonistas de exendina y agonistas análogos de exendinas pueden incluir también sustituyentes de molécula pequeña, tal como alquilos cortos y alquilos restringidos (por ejemplo, ramificados, cíclicos, fusionados, adamantilo), y grupos aromáticos. Las moléculas de polímero típicamente tendrán un peso molecular que varía entre aproximadamente 500 a aproximadamente 20.000 Daltons. La albúmina tienen un peso molecular de aproximadamente 67.000 Daltons. Tales péptidos se describen, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. N^{os} 6.924.264, y 6.593.295. Los péptidos modificados ejemplares incluyen (His)_x - [Exendina-4 (1-39)]-(Lys)_y donde x es 0, 1 o 2; e y es un entero de 2-8; y [Exendina-4 (1-39)-(grupo de unión)-albúmina, donde el grupo de unión comprende (i) uno o más aminoácidos Lys adyacentes al extremo C de la exendina 4, (ii) un grupo maleimida, (iii) un grupo -(OCH₂CH₂)_z donde z es 1, 2, 3, o 4; o (iv) una combinación de los mismos.

Tales conjugaciones con polímeros y modificaciones con sustituyentes de molécula pequeña pueden ocurrir singularmente en los extremos N o C o en las cadenas laterales de 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 para la derivación. Véase, por ejemplo, las Patentes de EE. UU. N^{os} 5.824.784 y 5.824.778. En un caso, los polipéptidos se pueden conjugar con una, dos, o tres moléculas de polímero.

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

También se incluyen en la invención secuencias de análogos de exendina que tienen una identidad de secuencia del 80%, una identidad de secuencia del 90%, una identidad de secuencia del 95%, o una identidad de secuencia del 99% con una exendina peptídica de referencia, por ejemplo, (1) la SEC ID N^o 1; (2) la SEC ID N^o 2; o (2) secuencias truncadas de la SEC ID N^o 1 o la SEC ID N^o 2, donde las 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 en el péptido o proteína de referencia o de longitud completa. Como se utiliza en el presente documento, identidad de secuencia se refiere a una comparación que se hace entre dos moléculas utilizando algoritmos de referencia bien conocidos en la técnica. En un caso, el algoritmo para calcular la identidad de secuencia para la invención es el algoritmo de Smith-Waterman, donde la 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 parámetro para coincidencias, falta de coincidencia, e inserciones o eliminaciones es discrecional, aunque se ha encontrado que algunos valores de parámetro producen resultados biológicamente más realistas que

otros. En un caso, el grupo de valores de parámetro para el algoritmo de Smith-Waterman se expone en la estrategia de "segmentos de máxima similitud", que utiliza valores de 1 para un resto coincidente y -1/3 para un resto no coincidente (un resto es un único nucleótido o un único aminoácido). Waterman, *Bull. Math. Biol.* 46; 473 (1984). Las inserciones y eliminaciones (indels), x_k , se calculan como $x_k = 1 + 1/3k$, donde k es el número de restos en una inserción o eliminación determinada. Id.

Otros compuestos de exendina-4 y análogos de los mismos útiles en la divulgación incluyen los descritos en los documentos WO 98/05351; WO 99/07404; WO 99/25727; WO 99/25728; WO 99/40788; WO 00/41546; WO 00/41548; WO 00/73331; WO 01/51078; WO 03/099314; Patente de EE. UU. N° 6.956.026; Patente de EE. UU. N° 6.506.724; Patente de EE. UU. N° 6.703.359; Patente de EE. UU. N° 6.858.576; Patente de EE. UU. N° 6.872.700; Patente de EE. UU. N° 6.902.744; Patente de EE. UU. N° 7.157.555; Patente de EE. UU. N° 7.223.725; Patente de EE. UU. N° 7.220.721; Publicación de EE. UU. N° 2003/0036504; y Publicación de EE. UU. N° 2006/0094652.

Ciertas exendinas ejemplares, agonistas de exendina, y agonistas análogos de exendinas incluyen: exendina-4 (1-30) (SEC ID N° 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 N° 10: 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-NH₂); exendina-4 (1-28) amida (SEC ID N° 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 He 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 Ala Val Arg Leu Phe He Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂); y ¹⁴Leu, ²²Ala, ²⁵Phe exendina-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 He Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂).

Los agonistas análogos de exendina para su uso en las formulaciones y métodos descritos en el presente documento también incluyen los que se describen en la Patente de EE. UU. N° 7.223.725, tales como los compuestos de fórmula (I) (SEC ID N° 15) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: 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, 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 Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇-Z₂ o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₇, 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 sean Ala.

Los grupos N-alquilo ejemplares para la N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina incluyen grupos alquilo inferiores, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. Los análogos de exendina ejemplares incluyen aquellos donde Xaa₁ es His o Tyr. Más preferentemente Xaa₁ es His. Se proporcionan los compuestos donde Xaa₂ es Gly. Se proporcionan los compuestos donde Xaa₁₄ es Leu., pentilglicina o Met. Los compuestos ejemplares son aquellos donde Xaa₂₅ es Trp o Phe. Los compuestos ejemplares son aquellos donde Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina y Xaa₂₃ es Ile o Val. Se proporcionan compuestos donde Xaa₃₁, Xaa₃₇, 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 un caso, se proporcionan compuestos de fórmula (I) donde 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, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alquilalanina. Más preferentemente Z₁ es -NH₂.

De acuerdo con un caso los compuestos ejemplares incluyen los de la fórmula (I) donde: 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 Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ sean

independientemente Pro, homoprolina, tioprolina o N-metilalanina; y Z₂ sea -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 exponen en el documento WO 99/25727 que se identifican en el presente documento como compuestos 2-23.

5 De acuerdo con otro caso, se proporcionan 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.

10 Los agonistas análogos de exendina para su uso en las formulaciones y métodos que se describen en el presente documento también incluyen los descritos en la Patente de EE. UU. N° 7.220.721, tales como los compuestos de fórmula (II) (SEC ID N° 16) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: 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 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; 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; 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, 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-Z₉, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina; Xaa₃₉ es Ser o Tyr; y 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 sean Ala; y siempre también que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces uno al menos de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ sea Ala.

30 Los grupos N-alquilo ejemplares para la N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina y N-alquilalanina incluyen grupos alquilo inferiores, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, o de 1 a 4 átomos de carbono. En una realización, tales análogos de exendina incluyen aquellos donde Xaa₁ es His, Ala o Norval. Más preferentemente Xaa₁ es His o Ala. Más preferentemente Xaa₁ es His. Se proporcionan los compuestos de fórmula (II) donde Xaa₂ es Gly. Se proporcionan los compuestos de fórmula (II) donde Xaa₄ es Ala. Se proporcionan los compuestos de fórmula (II) donde Xaa₉ es Ala. Se proporcionan los compuestos de fórmula (II) donde Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met. Los compuestos ejemplares de fórmula (II) son aquellos donde Xaa₂₅ es Trp o Phe. Los compuestos ejemplares de fórmula (II) son aquellos donde Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val. Se proporcionan compuestos de fórmula (II) donde Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina. Preferentemente Z₁ es -NH₂. Preferentemente Z₂ es -NH₂.

45 De acuerdo con un caso, se proporcionan 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, Xaa₃₇, 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.

50 De acuerdo con otro caso, los compuestos ejemplares incluyen los de 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 alquilpentilglicina; 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 alquilpentilglicina; 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 Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son independientemente Pro, homoprolina, tioprolina o N-metilalanina; y Z₂ sean -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; y siempre también que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces uno al menos de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ sea Ala.

65 De acuerdo con otro caso más se proporcionan compuestos de fórmula (II) donde Xaa₁₄ es Ala, Leu, 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.

Los compuestos ejemplares de fórmula (II) incluyen los descritos en el documento WO 99/25728 que tienen la secuencia de aminoácidos de SEC ID N^o 5-93.

En otros casos de las formulaciones y métodos que se describen en el presente documento, el análogo de exendina incluye géneros más estrechos de la Patente de EE. UU. N^o 7.223.725, que tienen la fórmula (III) (SEC ID N^o 17) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: 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; 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 Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇-Z₂ o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₇, 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, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otros casos de las formulaciones y métodos que se describen en el presente documento, el análogo de exendina incluye géneros más estrechos de los compuestos que se describen en la Patente de EE. UU. N^o 7.220.721, que tienen la fórmula (IV) (SEC ID N^o 18) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: 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 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 Ala, 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 Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₇, 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, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇, y Xaa₂₈ sean Ala; y siempre que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces uno al menos de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ es Ala; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Xaa₁ es His o Ala. Preferentemente, Xaa₁ es His. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Xaa₂ es Gly. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Xaa₄ es Ala. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Xaa₉ es Ala. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Xaa₂₅ es Trp o Phe. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Z₁ es -NH₂. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Z₂ es -NH₂. Los compuestos ejemplares de fórmula (IV) incluyen aquellos donde Z₁ es -NH₂.

También se proporcionan compuestos para su uso en las formulaciones y métodos que se describen en el presente documento que son los que se describen en la Patente de EE. UU. N^o 7.223.725, que incluyen compuestos de fórmula (V) (SEC ID N^o 19) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: 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; 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, 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, Leu o Lys-NH^ε-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C₁-C₁₀ o alcanóilo o cicloalquilalcanoílo ramificados; 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; Xaa₂₆ es Ala o Leu; Xaa₂₇ es Lys, Asn, Ala o Lys-NH^ε-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C₁-C₁₀ o alcanóilo o cicloalquilalcanoílo ramificados; Xaa₂₈ es Lys, Asn, Ala o Lys-NH^ε-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C₁-C₁₀ o alcanóilo o cicloalquilalcanoílo ramificado; 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 Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇-Z₂ o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂;

Xaa₃₁, Xaa₃₇, 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; 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, y Xaa₂₆ sean Ala.

5 Los análogos de exendina ejemplares de fórmula (V) incluyen aquellos donde Xaa₁ es His, Tyr o 4-imidazopropionilo. Más preferentemente Xaa₁ es His. Se proporcionan aquellos compuestos de fórmula (V) donde Xaa₁ es 4-imidazopropionilo. Se proporcionan aquellos compuestos de fórmula (V) donde Xaa₂ es Gly. Los compuestos ejemplares de fórmula (V) son aquellos donde Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met. Los compuestos
10 ejemplares de fórmula (V) son aquellos donde Xaa₂₅ es Trp o Phe.

De acuerdo con un caso, 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 un caso, se proporcionan compuestos de fórmula (V) donde Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre el grupo
15 que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina. Preferentemente, Z₂ es -NH₂. Los compuestos ejemplares de fórmula (V) incluyen aquellos donde X₂₇ es Lys o Lys-NH^ε-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C₁-C₁₀ o alcanóilo ramificado y Xaa₂₈ es Asn o Ala.

Los compuestos preferidos de fórmula (V) incluyen los compuestos descritos en el documento WO 99/25727 e
20 identificados en ese documento como Compuestos N^{os} 62-69.

Se proporcionan en el presente documento los análogos de exendina donde Xaa₁ es His. Se proporcionan aquellos compuestos de fórmula (V) donde Xaa₂ es Gly. Se proporcionan aquellos compuestos de fórmula (V) donde Xaa₃ es Ala. Se proporcionan aquellos compuestos de fórmula (V) donde Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met. Se proporcionan
25 aquellos compuestos de fórmula (V) donde Xaa₂₅ es Trp o Phe. Los compuestos ejemplares de fórmula (V) son aquellos donde Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val. Se proporcionan compuestos de fórmula (V) donde Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina. Preferentemente Z₁ es -NH₂. Preferentemente Z₂ es -NH₂.

30 De acuerdo con un caso, se proporcionan 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, Xaa₃₇, 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
35 es -NH₂.

De acuerdo con un caso, se proporcionan compuestos que incluyen aquellos de fórmula (V) donde: 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; 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, 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 Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₇, 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, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ y Xaa₂₈ sean Ala; y también siempre
45 que, si Xaa₁ es His, Arg o Tyr, entonces uno al menos de Xaa₃ y Xaa₄ sea Ala.

50 De acuerdo con un caso, 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.

55 Compuestos particulares de fórmula (V) incluyen los descritos en el documento WO 99/25727 y que tienen las secuencias de aminoácidos identificadas en ese documento como SEC ID N^{os} 5-65 y 67-74, en el presente documento con SEC ID N^{os} 23-91.

También se proporcionan para su uso en la formulación y métodos que se describen en el presente documento los péptidos que se describen en la Patente de EE. UU. 7.220.721, que incluye los compuestos de fórmula (VI) (SEC ID N^o 20) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀ Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂, 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; 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; 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,
65

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, Leu o Lys-NH^ε-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C₁₋₁₀ o alcanóilo o cicloalquilalcanoílo ramificado; 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; Xaa₂₆ es Ala o Leu; Xaa₂₇ es Lys, Asn, Lys-NH^ε-R o Ala donde R es Lys, Arg, cadena recta C_{1-C10} o alcanóilo o cicloalquilalcanoílo ramificado; Xaa₂₈ es Lys, Asn, Lys-NH^ε-R o Ala donde R es Lys, Arg, cadena recta C_{1-C10} o alcanóilo o cicloalquilalcanoílo ramificado; 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 Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ o Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₇, 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 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, sean Ala; y siempre también que, si Xaa₁ es His, Arg, Tyr, o 4-imidazopropionilo entonces uno al menos de Xaa₃, Xaa₄ y Xaa₉ es Ala.

Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₁ es His, Ala, Norval o 4-imidazopropionilo. Preferentemente, Xaa₁ es His, o 4-imidazopropionilo o Ala, más preferentemente His o 4-imidazopropionilo. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₂ es Gly. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₄ es Ala. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₉ es Ala. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₂₅ es Trp o Phe. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₆ es Ala, Phe o naftilalanina; Xaa₂₂ es Phe o naftilalanina; y Xaa₂₃ es Ile o Val. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Z₁ es -NH₂. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en Pro, homoprolina, tioprolina y N-alquilalanina. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₃₉ es Ser. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Z₂ es -NH₂. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Z₁ es -NH₂. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde Xaa₂₁ es Lys-NH^ε-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C_{1-C10} o alcanóilo ramificado. Los compuestos ejemplares de fórmula (VI) incluyen aquellos donde X27 es Lys o Lys-NH^ε-R, donde R es Lys, Arg, cadena recta C_{1-C10} o alcanóilo ramificado y X28 es Asn o Ala.

Otros compuestos de fórmula (VI) incluyen aquellos descritos en el documento WO 99/25728 que tienen una secuencia de aminoácidos que se seleccionan de entre los que se identifican en ese documento como SEC ID N^{os} 95-110, y que se identifican en el presente documento como SEC ID N^{os} 92-107.

Los compuestos útiles de acuerdo con las formulaciones y métodos descritos en el presente documento son agonistas análogos de exendina que se describen en la Patente de EE. UU. N^o 6.956.026, que incluye los compuestos de fórmula (VII) (SEC ID N^o 21) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: 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 Ser Ser Gly Ala Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z; donde: 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; 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; Xaa₂₄ es Glu o Asp; Xaa₂₅ es Trp, Phe, Tyr, o naftilalanina; Xaa₃₁, Xaa₃₇, 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; con la condición de que el compuesto no tenga la fórmula de las SEC ID N^{os} 1 o 2.

Los grupos N-alquilo preferidos para 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. Los análogos de exendina ejemplares incluyen aquellos donde Xaa₁ es His o Tyr. Más preferentemente Xaa₁ es His. Se proporcionan aquellos compuestos donde Xaa₂ es Gly. Se proporcionan aquellos compuestos donde Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met. Los compuestos ejemplares incluyen aquellos donde Xaa₂₅ es Trp o Phe. También se proporcionan compuestos donde Xaa₆ es Phe o naftilalanina; Xaa₂₃ es Ile o Val y Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alquilalanina. Preferentemente la N-alquilalanina tiene un grupo N-alquilo de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. De acuerdo con una realización, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ son el mismo resto de aminoácido. Se proporcionan compuestos donde Xaa₃₉ es Ser o Tyr, más preferentemente Ser. Preferentemente Z es -NH₂.

De acuerdo con un caso, se proporcionan compuestos de fórmula (VII) donde Xaa₁ es His o Tyr, 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, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alquilalanina; y Xaa₃₉ es Ser o Tyr, más preferentemente Z es -NH₂.

De acuerdo con otro caso, los compuestos ejemplares incluyen aquellos de fórmula (VII) donde: 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, Xaa₃₇, 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 tenga la fórmula de las SEC ID N^{os} 1 o 2. Más preferentemente Z es -NH₂.

5 De acuerdo con otro caso, se proporcionan 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. Se cree que estos compuestos muestran una duración de acción ventajosa y son menos susceptibles a la degradación oxidativa, tanto *in vitro* como *in vivo*, así como durante la síntesis del compuesto.

10 También se proporcionan para su uso en las formulaciones y métodos que se describen en el presente documento los compuestos que se describen en la Patente de EE. UU. N^o 7.157.555, que incluyen compuestos de fórmula (VIII) (SEC ID N^o 22) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos: 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 Xaa₃₇ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z; donde: 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; 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; 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^e-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C₁-C₁₀ o alcanoilo o cicloalquilalcanoilo ramificado; Xaa₂₈ es Lys, Asn, o Lys-NH^e-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C₁-C₁₀ o alcanoilo o cicloalquilalcanoilo ramificado; Xaa₃₁, Xaa₃₇, 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;

25 Los análogos de exendina ejemplares de fórmula (VIII) incluyen aquellos donde Xaa₁ es His, Tyr o 4-imidazopropionilo. Más preferentemente, Xaa₁ es His o 4-imidazopropionilo. Se proporcionan aquellos compuestos de fórmula (VIII) donde Xaa₂ es Gly. Se proporcionan aquellos compuestos de fórmula (VIII) donde Xaa₁₄ es Leu, pentilglicina o Met. Se proporcionan aquellos compuestos de fórmula (VIII) donde Xaa₂₅ es Trp o Phe. Se proporcionan aquellos compuestos de fórmula (VIII) donde Xaa₂₇ es Lys o Lys-NH^e-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C₁-C₁₀ o alcanoilo ramificado y Xaa₂₈ es Asn.

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

35 De acuerdo con un caso, se proporcionan compuestos de fórmula (VIII) donde 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, cadena recta C₁-C₁₀ o alcanoilo ramificado, y Xaa₂₈ es Asn; y Xaa₃₁, Xaa₃₇, Xaa₃₇ y Xaa₃₈ se seleccionan independientemente de entre Pro, homoprolina, tioprolina o N-alquilalanina.

40 En otro caso, las exendinas y análogos de exendina de la invención no incluyen los péptidos de las SEC ID N^{os} 3-14. En un caso, los análogos de exendina incluyen los análogos de Fórmulas (I-VIII), con la condición de que los análogos no incluyan los péptidos de SEC ID N^{os} 1-2.

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

50 La exendina-4 y análogos de la misma que se describen en el presente documento pueden estar en forma de péptido, pro-fármaco, o como una sal o sales farmacéuticas de los mismos. El término "pro-fármaco" se refiere a un compuesto que es un precursor del 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.

55 La exendina-4 y el análogo de la misma que son péptidos, que se describen en el presente documento se pueden preparar por medio de purificación peptídica 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). De manera alternativa, las exendinas, agonistas de exendinas peptídicas y agonistas análogos de exendina se pueden 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 un sintetizador de péptidos automático o semiautomático. Típicamente, utilizando estas técnicas, un aminoácido protegido con un α -N-carbamoilo 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 diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en presencia de una base tal como la diisopropiletilamina. El grupo protector α -N-carbamoilo se retira de la resina-péptido resultante utilizando un reactivo tal como el ácido trifluoroacético o piperidina, y se repite la reacción de

65

acoplamiento con el próximo aminoácido deseado protegido en N para añadirse a la cadena peptídica. Los grupos protectores de N adecuados se conocen bien en la técnica, con, por ejemplo, t-butiloxicarbonilo (tBoc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

- 5 Los disolventes, derivados de aminoácidos y resina de 4-metilbenzidril-amina que se utiliza en el sintetizador peptídico se puede adquirir en Applied Biosystems Inc. (Foster City, CA). Se pueden adquirir los siguientes aminoácidos con cadenas laterales protegidas 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). El Boc-His (BOM) se puede adquirir en
10 Applied Biosystems, Inc. o Bachem Inc. (Torrance, CA). El anisol, dimetilsulfuro, fenol, etanoditiol, y tianisol se pueden obtener en Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Air Products and Chemicals (Allentown, PA) suministran HF. El éter etílico, ácido acético y metanol se puede adquirir en Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

- Se puede llevar a cabo la síntesis peptídica en fase sólida con un sintetizador peptídico automático (Modelo 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) utilizando el sistema NMP/HOBt (Opción 1) y química tBoc o Fmoc (véase, Applied Biosystems User's Manual for the ABI 430A Peptide Synthesizer, Version 1.3B July 1, 1988, section 6, pp. 49-70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) con taponamiento. Las resinas-péptido-Boc se puede escindir con HF (-50 °C a 0 °C, 1 hora). El péptido se puede extraer de la resina alternando agua y ácido acético, y los filtrados se liofilizan. Las resinas-péptido-Fmoc se pueden escindir de acuerdo con métodos de referencia (Introduction to
15 Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc., 1990, pp. 6-12). Los péptidos se pueden también ensamblar utilizando un Sintetizador Advanced Chem Tech (Modelo MPS 350, Louisville, Kentucky).

- Los péptidos se pueden purificar por RP-HPLC (preparatoria y analítica) utilizando un sistema Waters Delta Prep 3000. Se puede utilizar una columna preparatoria C4, C8 o C18 (10 µ, 2,2 x 25 cm; Vydac, Hesperia, CA) para aislar
25 péptidos, y se puede determinar la pureza utilizando un columna analítica C4, C8 o C18 (5 µ, 0,46 x 25 cm; Vydac). Los disolventes (A = 0,1% TFA/agua y B = 0,1% TFA/CH₃CN) se puede suministrar a la columna analítica con una tasa de flujo de 1,0 ml/min y a la columna preparatoria a 15 ml/min. Se pueden llevar a cabo los análisis de aminoácidos en el sistema Waters Pico Tag y procesarse utilizando el programa Máxima. 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
30 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)). El análisis de bombardeo atómico rápido se pueden llevar a cabo por M-Scan, Incorporated (West Chester, PA). La calibración de masa se puede llevar a cabo utilizando yoduro de cesio o yoduro de cesio/glicerol. El análisis de ionización desorción de plasma utilizando la detección de tiempo de vuelo se puede llevar a cabo en un espectrómetro de masas Applied Biosystems Bio-Ion 20. La
35 electroscopia de masas por electropulverización se puede llevar a cabo en un aparato VG-Trio.

- La exendina-4 y los análogos de la misma 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, 2ª Ed., Cold Spring Harbor (1989). De manera alternativa, tales compuestos se
40 pueden preparar por métodos de síntesis peptídicas en fase homogénea. Los compuestos no peptídicos útiles en la 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).

- 45 La exendina-4 y los análogos de la misma se pueden formular en composiciones farmacéuticas para la administración a pacientes. Estas composiciones farmacéuticas incluyen preferentemente una cantidad de exendina, un agonista de exendina o agonista análogo de exendina eficaz para disminuir el colesterol total, disminuir el colesterol LDL, disminuir los niveles de triglicéridos, o tratar la dislipidemia o aterosclerosis, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 50 En cualquiera de los casos que se describen en el presente documento, el paciente puede ser un mamífero, incluyendo un ser humano o un animal. El animal puede ser un animal doméstico, tal como un animal de compañía (por ejemplo, un perro, gato, caballo) o de ganadería (por ejemplo, oveja, vaca, cerdo, búfalo, avestruz, pollo, pavo).

- 55 Las composiciones que se describen en el presente documento se pueden administrar por vía parenteral, oral, por inhalación de pulverización, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o por medio de un depósito implantado. El término "parenteral" como se utiliza en el presente documento incluye la técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. En un caso, las composiciones se administran por medio de una bomba de infusión o inyección
60 subcutánea de una formulación de liberación lenta, liberación prolongada, liberación sostenida o de acción prolongada. En una realización, la inyección subcutánea se administra una vez a la semana o una vez al mes.

- Cualquiera de la exendina-4 o análogos de la misma se puede administrar en forma ácida o amida. De manera adicional, cualquiera de la exendina-4 o análogos de la misma puede formar sales con varios ácidos y bases
65 orgánicos o inorgánicos. Tales sales incluyen, pero sin limitación, sales que se preparan con ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido

metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico, y ácido canforsulfónico. Las sales que se preparan con bases incluyen, sin limitación, sales de amoníaco, sales alcalimetálicas, por ejemplo, sales de sodio y potasio, y sales alcalinotérricas, por ejemplo, sales de calcio y magnesio. Las sales acetato, hidrocioruro, y trifluoroacetato son ejemplos particulares. Las sales se pueden formar por medios convencionales, como haciendo reaccionar las formas libres del ácido o la base del producto con uno o más equivalentes de la base o ácido apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble o en un disolvente tal como el agua que se retira después al vacío o por secado por congelación o intercambiando los iones de una sal existente por otro ion en una resina de intercambio iónico adecuada.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables útiles en estas composiciones farmacéuticas incluyen, por ejemplo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero, tales como la seroalbúmina humana, sustancias tampón tales 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 dipotásico, cloruro sódico, sales de zinc, silicio coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención puede ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con las técnicas conocidas en la técnica, utilizando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución inyectable estéril o 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 no volátiles, estériles como medio disolvente o de suspensión. Con este fin, se puede emplear cualquier mezcla de aceites no volátiles incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Son útiles los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos en la preparación de inyectables, así como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva, o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden contener también un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, tal como carboximetil celulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo las emulsiones y suspensiones. También se pueden utilizar para los fines de formulación otros tensioactivos que se utilizan habitualmente, tales como TWEENS, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se utilizan habitualmente en la fabricación de sólidos, líquidos, u otras formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones parenterales pueden ser para una dosis en embolada, una infusión, o una dosis en embolada de carga seguida por una dosis de mantenimiento. Estas composiciones se pueden administrar de acuerdo a cualquier programación de dosificación que se describe en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable para la vía oral, incluyendo cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de los comprimidos para uso oral, los vehículos habitualmente incluyen lactosa y 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 principio activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, se pueden añadir también ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar también por vía tópica. Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en un ungüento adecuado que contenga 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 loción o crema adecuada que contenga 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, ceras de cetilésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, y agua.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales adecuados.

La cantidad de exendina-4 o análogos de la misma que se pueden combinar con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que se trate y el modo de dosificación 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 administran por infusión) de exendina, agonistas de exendina o agonistas análogos de exendina a un paciente que recibe estas composiciones. En algunos casos de la invención, la dosificación es de 1-10 pmoles/kg de peso corporal/minuto (cuando se administran por infusión), En un caso la dosificación es de 0,5-2,0 pmoles/kg/min cuando se administran por infusión intravenosa.

Las formulaciones farmacéuticas que comprenden exendina-4 o un análogo de la misma se pueden administrar como una única dosis o en múltiples dosis. En un caso, la dosificación de la formulación farmacéutica es de aproximadamente 0,8 mg que contiene aproximadamente un 5% de una exendina-4 o un análogo de la misma, tal como, por ejemplo, la exendina-4. En otro caso, la dosificación de la formulación farmacéutica es aproximadamente de 2,0 mg que contienen aproximadamente un 5% de una exendina-4 o un análogo de la misma, tal como, por ejemplo, la exendina-4. En un caso adicional, la dosificación de la formulación farmacéutica es aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,8 mg, aproximadamente 1,0 mg, aproximadamente 1,25 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 1,75 mg, aproximadamente 2,0 mg, aproximadamente 2,25 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 2,75 mg, aproximadamente 3,0 mg, aproximadamente 3,25 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 3,75 mg, aproximadamente 4,0 mg, aproximadamente 4,25 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 4,75 mg, aproximadamente 5,0 mg, o cualquier intervalo entre una cantidad menor y una cantidad mayor dentro de estas dosificaciones que se han descrito (por ejemplo, aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5,0 mg; aproximadamente 1,75 mg a aproximadamente 2,25 mg, y similares) donde la dosificación de la formulación farmacéutica contiene desde aproximadamente un 1% a aproximadamente un 20%, desde aproximadamente un 2% a aproximadamente un 10%, aproximadamente un 3% a aproximadamente un 7%; o aproximadamente un 5% de una exendina-4 o un análogo de la misma, tal como, por ejemplo, la exendina-4. El experto en la técnica puede hacer cualquier ajuste de dosificación necesario con el fin de obtener las concentraciones plasmáticas eficaces de una exendina-4 o un análogo de la misma adecuado para su uso en los métodos que se describen en el presente documento.

En otros casos, las formulaciones farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden contener desde aproximadamente 20 µg a aproximadamente 400 µg; desde aproximadamente 30 µg a aproximadamente 300 µg; o desde aproximadamente 50 µg a aproximadamente 200 µg de una exendina-4 o un análogo de la misma. En un caso, la formulación farmacéutica está en una forma que se puede administrar por vía subcutánea. En otro caso, la formulación farmacéutica es una formulación basada en un polímero que se puede administrar por vía subcutánea. El experto en la técnica puede hacer cualquier ajuste necesario para que la cantidad de exendina, agonista de exendina, o agonista análogo de exendina que se utilice en las formulaciones farmacéuticas con el fin de obtener las concentraciones plasmáticas eficaces de la exendina-4 o un análogo de la misma adecuado para su uso en los métodos que se describen en el presente documento.

En otra realización, la exendina-4 o los análogos de la misma se formulan en una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada. En una realización, la formulación de liberación sostenida comprende un polímero biocompatible, una exendina, o un agonista análogo de exendina y un azúcar. Se describen formulaciones ejemplares en la Patente de EE. UU. N° 6.824.822; Publicación de EE. UU. N° 2006/0099271; Publicación de EE. UU. N° 2004/0228833; Publicación de EE. UU. N° 2004/0208929; Publicación de EE. UU. N° 2005/0271702; y Publicación de EE. UU. N° 2006/0110423. Tales formulaciones se pueden administrar, por ejemplo, por inyección subcutánea, una vez a la semana o una vez al mes.

Las composiciones de liberación sostenida se pueden preparar por un proceso de separación en fase. El proceso general para la producción de una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada comprende micropartículas que contienen una exendina, agonista de exendina o agonista análogo de exendina y sacarosa para un lote de 1 kg de tamaño 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, Switzerland. La fase acuosa de la emulsión se puede preparar disolviendo una exendina, agonista de exendina o agonista análogo de exendina, por ejemplo, la exendina-4, y excipientes tales como sacarosa en agua. La concentración de 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 de fármaco en la solución puede ser desde aproximadamente 30 g a aproximadamente 60 g por cada 600 g de agua. En un caso 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 ajuste para compensar la fuerza específica del contenido peptídico del lote de exendina-4 utilizado. La fase oleosa de la emulsión se prepara disolviendo el polímero PGLA (por ejemplo, 930 g de PLGA DL4A purificado 50:50 (Alkermes, Inc.) en cloruro de metileno (14,6 kg o 6% p/p)).

Entonces se añade la fase acuosa a la fase oleosa para formar una emulsión gruesa con un mezclador elevado durante aproximadamente tres minutos. Luego, la emulsión gruesa se homogeniza a aproximadamente 21300 rpm a temperatura ambiente durante tres periodos separados. Esto debería dar como resultado un tamaño de gotas en la emulsión interna de menos de 1 micra. Se entiende que la formación de la emulsión interna se puede conseguir con cualquier medio adecuado. Los medios adecuados de formación de emulsión incluyen, pero no se limitan a, la homogeneización que se ha descrito anteriormente y 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 en 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 en el 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 incipientes formadas de esta manera son blandas y necesitan endurecerse. Frecuentemente, se permite que las microsferas incipientes permanezcan durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, menos de 1 minutos o desde aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos antes de proceder con la etapa de endurecimiento de las microsferas.
- 10 Las microsferas incipientes se transfieren inmediatamente a una mezcla de disolvente de heptano/etanol. El volumen de mezcla de heptano/etanol necesaria se puede determinar en base al tamaño de lote de microsferas, típicamente una relación de 16:1 de disolvente heptano/etanol respecto a cloruro de metileno. Por ejemplo, se pueden utilizar aproximadamente 210 kg de heptano y 23 kg de etanol en un depósito de mezclado enfriado a 3 °C. Esta mezcla de disolvente endurece las microsferas extrayendo el cloruro de metileno adicional de las microsferas.
- 15 Esta etapa de endurecimiento también se denomina de templado. Después de templarse durante una hora a 3 °C, la mezcla de disolvente se decanta y se añade heptano nuevo (13 kg) a 3 °C y se deja durante una hora para aclarar el aceite de silicona, etanol y cloruro de metileno residuales de la superficie de las microsferas o se bombea directamente a la etapa de recolección.
- 20 Al final de la etapa de templado o decantación/lavado, las microsferas se transfieren y recolectan, por ejemplo, en un Sweco Pharmasep Filter/Dryer Model PH12Y6 de 12". En este ejemplo, el filtro/secador utiliza una pantalla de recolección de 25 micras multicapa y está conectado a un motor que vibra en la pantalla durante la recolección y el secado. Se puede llevar a cabo un aclarado final con heptano (6 kg a 3 °C) para asegurar la máxima transferencia lineal y para eliminar cualquier exceso de aceite de silicona. las microsferas se pueden entonces secar al 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 subiendo a 41 °C (por ejemplo, 6 h); y un mantenimiento durante un periodo largo (por ejemplo, 80-90 horas) a 41 °C. Tras completar el secado, las microsferas se vierten en un envase de recolección, se filtran a través de un tamiz de 150 µm, y se almacenan a aproximadamente -20 °C hasta la carga.
- 30 Un proceso general alternativo para producir una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada comprende micropartículas que contienen una exendina, agonista de exendina, o agonista análogo de exendina y sacarosa de la siguiente manera: Se crea una emulsión de agua en aceite con la ayuda de un sonicador. Los sonicadores adecuados incluyen Vibracell VCX 750 con sonda superior modelo CV33, Sonics and Materials Inc., Newtown, CT. La fase acuosa de la emulsión se prepara disolviendo la exendina, por ejemplo, la exendina-4, y los excipientes tales como la sacarosa en agua. La concentración del fármaco en la solución resultante puede ser desde aproximadamente 60 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. Por ejemplo, cuando el fármaco es la exendina-4, la concentración del fármaco en la solución puede ser desde aproximadamente 3,28 g a aproximadamente 6,55 g por 65,5 g de agua. En un caso en particular, se disuelven 5,46 g de exendina-4 y 2,18 g de sacarosa en 65,5 g de agua para irrigación o WFI. Las cantidades específicas enumeradas anteriormente representan un 4% superior a la carga diana con el fin de compensar las pérdidas en la esterilización por filtrado de los componentes. La fase oleosa de la emulsión se prepara disolviendo polímero PLGA (por ejemplo, 97,7 g de PLGA DL4A purificado 50:50 (Alkermes, Inc.)) en cloruro de metileno (1539 g o un 6% p/v).
- 45 La fase acuosa se añade entonces a la fase oleosa durante aproximadamente un periodo de tres 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 agita entonces a 1400 a 1600 rpm, con una sonicación adicional a una amplitud del 100% durante 2 minutos, seguida por un reposo de 30 segundos, y luego 1 minuto más de sonicación. Esto da lugar a un tamaño de gota en el interior de la emulsión de menos de 0,5 micras. Se entiende que la formación de la emulsión interna se puede conseguir utilizando cualquier medio adecuado. Los medios adecuados para la formación de la emulsión incluyen, pero no se limitan a, sonicación como se ha descrito anteriormente y homogeneización.
- 50 Se lleva a cabo entonces una etapa de coacervación añadiendo aceite de silicona (2294 g de Dimeticona, NF, 350 cs) durante un periodo de tiempo de menos de cinco minutos a la emulsión interna. Esto es equivalente a una relación de 1,5:1 de aceite de silicona respecto al cloruro de metileno. El cloruro de metileno de la solución de polímero se divide en el 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 incipientes formadas de esta manera son blandas y necesitan endurecerse. Frecuentemente, se permite que las microsferas permanezcan en reposo durante un corto periodo de tiempo, por ejemplo, de menos de 1 minutos o desde aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 5 minutos antes de proceder con la etapa de endurecimiento de las microsferas.
- 60 Las microsferas incipientes se transfieren inmediatamente a una mezcla disolvente de heptano/etanol. El volumen de la mezcla de heptano/etanol necesario se puede determinar en base al tamaño del lote de microsferas. En el presente ejemplo, se utilizan aproximadamente 22 kg de heptano y 2448 g de etanol en un depósito de mezclado (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 también se denomina templado. Tras ser templadas
- 65

durante una hora a 3 °C, la mezcla de disolvente se decanta y se añade heptano nuevo (13 kg) a 3 °C y se deja reposar durante una hora para aclarar el aceite de silicona, etanol y cloruro de metileno residuales de la superficie de las microsferas.

5 Al final de la etapa de aclarado, las microsferas se transfieren y se recolectan, por ejemplo, en una pantalla multicapa de 20 micras con un diámetro de 6" dentro de una cámara de secado con forma de cono que actúa como un filtro de punto final. Se lleva a cabo un aclarado final con heptano (6 kg a 4 °C) para asegurar la transferencia lineal máxima. Las microsferas se secan entonces con una purga constante de gas nitrógeno a una tasa controlada, por ejemplo, de acuerdo con la siguiente programación: 18 horas a 3 °C; 24 horas a 25 °C; 6 horas a 35 °C; y 42
10 horas a 38 °C.

Tras completar el secado, las microsferas se vierten en un envase de recolección esterilizado de teflón/acero inoxidable unido al cono de secado. El envase de recolección se sella, se retira del cono de secado y se almacena a -20 ± 5 °C hasta la carga. El material remanente en el cono al desensamblarlo para la limpieza se toma para el
15 análisis de contenido en 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 puede haber disponibles otras fuentes, y se pueden describir de la siguiente manera: Polímero 2A: Poli(láctido-co-glicólido);
20 50:50 de relación láctido:glicólido; 12,3 kD Mol. Pso; IV = 0,15 (dl/g). Polímero 4A: poli(láctido-co-glicólido); 50:50 de relación láctido:glicólido; Mol Pso. 45-64 kD; IV = 0,45-0,47 (dl/g).

Es conocido en la técnica que las proteínas y péptidos que se incorporan en matrices PLG se pueden alterar de manera no deseable (por ejemplo, degradarse o modificarse químicamente) como resultado de la interacción con productos de degradación de la PLG o impurezas que permanecen tras la preparación del polímero. Lucke et al.,
25 Pharmaceutical Research, 19(2):175-181 (2002). Por lo cual, los polímeros PLG que se utilizan en la preparación de formulaciones de micropartículas que se describen en el presente documento se pueden purificar antes de la preparación de las composiciones de liberación sostenida utilizando los métodos de purificación reconocidos en la
30 técnica.

Ejemplos

Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se pueda entender más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Se debería entender que estos ejemplos son con fines solamente ilustrativos y no son para concebirse como limitantes de la invención de ninguna manera.
35

La farmacocinética de una formulación de acción prolongada de exenatida se evaluó en un estudio en pacientes con diabetes tipo 2. La población del estudio consistía en individuos con diabetes tipo 2 tratados con un régimen estable de medicaciones orales de diabetes o se manejaban con modificación de la dieta y ejercicio. Los pacientes, hombres o mujeres, tenían una edad media de 55 ± 10 años con un índice medio de masa corporal (BMI) de aproximadamente 34,9 kg/m² en la selección y una HbA_{1c} media de 9,3 ± 1,0% en la selección. El estudio de 30
40 semanas comparaba una formulación de 10 µg de exenatida administrada dos veces al día (BID) por inyección subcutánea (SC) y una formulación de 2 mg de exenatida que se administraba una vez a la semana por inyección subcutánea (SC). El estudio se llevó a cabo, inter alia, para examinar los efectos de tal administración sobre el colesterol total, colesterol LDL, niveles de triglicéridos, hemoglobina A_{1c}, glucosa sanguínea de ayuno postprandial, y peso.
45

Durante los 3 días del periodo de introducción, los pacientes se auto-administraban la exenatida a 5 µg SC, BID, 15 minutos antes de las comidas por la mañana y la noche. La exenatida a 5 µg SC, BID que se utilizaba en el periodo de introducción de 3 días era una solución clara, transparente, conservada en esterilidad para inyección SC que contenía exenatida (exendina-4) en tampón de acetato sódico, pH 4,5, 4,3% de manitol como modificador de iso-osmolaridad y un 0,22% de metacresol como conservante. La potencia de la inyección de exenatida era de 0,25 mg/ml de exendina-4. Este periodo de 3 días de introducción se diseñó para exponer a los pacientes a la exenatida
50 antes de la administración de la exenatida a 10 µg BID o la exenatida una vez por semana para determinar si un paciente podía demostrar una sensibilidad aguda a la exenatida.
55

Durante el periodo de tratamiento de 30 semanas, los pacientes recibieron inyecciones subcutáneas una vez a la semana con una dosis de 2,0 mg de una formulación farmacéutica que contenía un 5% de exenatida o el paciente recibía inyecciones subcutáneas dos veces al día de exenatida a 10 µg por dosis.
60

La exenatida una vez a la semana es una formulación de liberación sostenida de exenatida (exendina-4) diseñada para proporcionar la liberación de exenatida durante un periodo que varía desde 7 a 91 días. La exenatida una vez a la semana que se utilizó en este estudio contenía, en una base p/p, un 5% de exenatida, un 2% de sacarosa, y un
65 93% de MEDISORB® 50:50 poli ácido D,L-láctico co-glicólico (también denominado "poli(láctido-co-glicólido)"). El

vial que contenía el polvo seco blanco o blanquecino (2,8 mg de exenatida una vez a la semana) se almacenó congelado en un congelador con una temperatura registrada de $\leq -20 \pm 5$ °C en el sitio del estudio.

5 Los pacientes se controlaron cada cuatro semanas en cuanto al peso corporal, signos vitales (incluyendo la presión sanguínea, ritmo cardíaco, ritmo respiratorio, y temperatura), análisis de orina, y efectos adversos. Además, se extrajo sangre para evaluar las concentraciones de exendina-4 y lípidos sanguíneos.

10 Se cuantificó la exenatida plasmática por un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) validado en Millipore (Billerica, MA). Fineman et al, Diabetes Care, 26:2370-2377 (2003). Se cuantificó la hemoglobina glucosilada en 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).

15 la **Figura 1** muestra la concentración plasmática de exendina-4 durante un periodo de 30 semanas. La concentración plasmática media la semana 30 era aproximadamente 388 pg/ml para una dosis de 2,0 mg de una formulación farmacéutica que contenía un 5% de exendina-4. La media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 la semana 30 era aproximadamente de 300 pg/ml para la una dosis de 2,0 mg de una formulación farmacéutica que contenía un 5% de exendina-4. El intervalo de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 la semana 30 era aproximadamente de 145 pg/ml a aproximadamente 700 pg/ml para una dosis de 2,0 mg de una formulación farmacéutica que contenía un 5% de exendina-4.

20 Para la exenatida de una vez a la semana, los niveles de triglicéridos en ayunas disminuían una media de 42 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en un grupo de 148 pacientes, como se muestra en la **Figura 2A**. Para la exenatida BID, los niveles de triglicéridos en ayunas disminuían una media de 22 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en un grupo de 147 pacientes, como se muestra en la **Figura 2B**.

25 Para la exenatida de una vez a la semana, el colesterol total y el colesterol LDL disminuían una media de 11,9 mg/dl y 4,9 mg/dl, respectivamente a partir de la línea base a la semana 30, como se muestra en las **Figuras 3A y 3C**. Para la exenatida BID, el colesterol total disminuía una media de 3,8 mg/dl a partir de la línea base hasta la semana 30, como se muestra en la **Figura 3B**, y el colesterol LDL aumentaba una media de 1,2 mg/dl a partir de la línea base hasta la semana 30, como se muestra en la **Figura 3D**. Como se muestra en las **Figuras 3E y 3F**, el colesterol HDL disminuía 0,9 mg/dl y 1,3 mg/dl a partir de la línea base hasta la semana 30 para la exenatida una vez a la semana y la exenatida BID, respectivamente.

35 La **Figura 4** muestra la pérdida de peso asociada con la exenatida de una vez a la semana y la exenatida BID. Para la exenatida una vez a la semana, la **Figura 4A** muestra que la pérdida de peso desde la línea base hasta la semana 30 era aproximadamente de 3,7 kg. Para la exenatida BID, la **Figura 4B** muestra que la pérdida de peso desde la línea base hasta la semana 30 era aproximadamente de 3,6 kg.

40 La **Figura 5A** muestra que la HbA_{1c} disminuía una media del 1,9% desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibían exenatida una vez a la semana. La **Figura 5B** muestra que la HbA_{1c} disminuía una media de un 1,5% desde la línea base a la semana 30 en los pacientes que recibían exenatida BID.

45 La **Figura 6A** muestra que la glucosa en la sangre postprandial en ayunas disminuía una media de 42 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibían exenatida una vez a la semana, mientras que la **Figura 6B** muestra que la glucosa en la sangre postprandial en ayunas disminuía una media de 25 mg/dl desde la línea base hasta la semana 30 en pacientes que recibían exenatida BID.

50 Todas las publicaciones, patentes, solicitudes de patente, y otras referencias citadas en esta solicitud se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad como si cada publicación individual, patente, solicitud de patente, u otra referencia se hubiera indicado específica e individualmente que se incorpora por referencia.

LISTADO DE SECUENCIAS

55 <110> Amylin Pharmaceuticals, Inc. Fineman, Mark MacConell, Leigh Taylor, Kristin

<120> Exendinas para disminuir el colesterol y los triglicéridos

<130> 0241WO1

60 <150> US 61/054883

<151> 21-05-2008

<160> 142

65 <170> Microsoft Notepad

ES 2 552 646 T3

<210> 1
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> *Heloderma horridum*
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN
 10
 <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
 15
 <210> 2
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> *Heloderma suspectum*
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN
 25
 <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
 30
 <210> 3
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> AMIDACIÓN
 40
 <400> 3

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 4
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> *Heloderma horridum*

10 <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

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

20 <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

25 <210> 6
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> *Heloderma horridum*

30 <400> 6

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 7
<211> 35
<212> PRT
<213> *Heloderma suspectum*

10 <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

15 Pro Pro Pro
35

20 <210> 8
<211> 35
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de exendina

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (35)..(35)
<223> AMIDACIÓN

30 <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

ES 2 552 646 T3

<210> 9
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 <400> 9
 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
 <210> 10
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 20
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> AMIDACIÓN
 25
 <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
 30 <210> 11
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <223> Análogo de exendina
 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <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
 45 <210> 12

ES 2 552 646 T3

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Análogo de exendina

10 <220>
 <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

15

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

20 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

30 <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

35 <210> 14
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

45 <220>
 <223> Análogo de exendina

<400> 14

ES 2 552 646 T3

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

- 5 <210> 15
- <211> 38
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Análogo de exendina
- 15 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (1)..(1)
- <223> His, Arg o Tyr
- 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 o Thr
- 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> Asp o Glu
- 60 <220>
- <221> MISC_FEATURE
- <222> (10)..(10)
- <223> Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (11)..(11)
 <223> Ala o Ser
 5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (12)..(12)
 <223> Ala o Lys
 10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Ala o Gln
 15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
 20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(15)
 <223> Ala o Glu
 25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Ala o Glu
 30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (17)..(17)
 <223> Ala o Glu
 35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (19)..(19)
 <223> Ala o Val
 40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Ala o Arg
 45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Ala o Leu
 50

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (23)..(23)
 <223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
 60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Ala Glu o Asp
 65

<220>

- <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
- 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (26)..(26)
 <223> Ala o Leu
- 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Ala o Lys
- 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Ala o Asn y está opcionalmente amidada
- 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(29)
 <223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (30)..(30)
 <223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 30 <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 está opcionalmente amidada
- 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(32)
 <223> Ser o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (33)..(33)
 <223> Ser o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Ala o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, Tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina, N-alquilalanina o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 60 <400> 15

ES 2 552 646 T3

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

- 5 <210> 16
- <211> 39
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Análogo de 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)
<223> Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
- 5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Ala o Ser
- 10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Ala o Lys
- 15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Ala o Gln
- 20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
- 25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(17)
<223> Ala o Glu
- 30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Ala o Val
- 35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Ala o Arg
- 40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Ala o Leu
- 45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Tyr o naftilalanina
- 50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Ile, Val, Keu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
- 55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Ala, Glu o Asp
- 60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
- 65 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)

ES 2 552 646 T3

<223> Ala o Leu
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 5 <222> (27)..(27)
 <223> Ala o Lys
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 10 <222> (28)..(28)
 <223> Ala o Asn y está opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 15 <222> (29)..(30)
 <223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 20 <222> (31)..(31)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 25 <222> (32)..(33)
 <223> Ser o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 30 <222> (34)..(34)
 <223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 35 <222> (35)..(35)
 <223> Ser o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 40 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 45 <222> (39)..(39)
 <223> Ser, Tyr o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 50 <400> 16
 Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Ala Xaa Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa
 35
 <210> 17
 55 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(33)
 <223> Ser o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Ala o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, tioprolina N-metilalanina o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 20

<400> 17

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa
 1 5 10 15

Xaa Ala 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 exendina

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

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

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

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

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <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 está opcionalmente amidada
- 35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(30)
<223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Pro, homoprolina, tioprolina, N-metilalanina o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(33)
<223> Ser o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (34)..(34)
<223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (35)..(35)
<223> Ala o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (36)..(38)
<223> Pro, homoprolina, tioprolina, N-metilalanina o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
- 65 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

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

<400> 18

5

```

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

```

<210> 19

<211> 38

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

- <220>
<223> Análogo de exendina
- 5 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val Norleu o 4-imidazopropionilo
- 10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Ser, Gly, Ala o Thr
- 15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Asp o Glu
- 20 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Ala, Norval, Val, Norleu o Gly
- 25 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala o Thr
- 30 <220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
<223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina
- 35 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Thr o Ser
- 40 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Ala, Ser o Thr
- 45 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Ala, Norval, Val, Norleu, Asp o Glu
- 50 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
- 55 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Ala o Ser
- 60 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Ala o Lys
- 65 <220>
<221> MISC_FEATURE

	<222> (13)..(13) <223> Ala o Gln
5	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (14)..(14) <223> Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
10	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (15)..(17) <223> Ala o Glu
15	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (19)..(19) <223> Ala o Val
20	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (20)..(20) <223> Ala o Arg
25	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (21)..(21) <223> Ala, Leu o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C1-C10 o alcanóilo o cicloalquilalcanoílo ramificados
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> Ala, Glu o Asp
45	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (25)..(25) <223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
50	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (26)..(26) <223> Ala o Leu
55	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (27)..(27) <223> Lys, Asn, Lys-NH-R o Ala donde R es Lys, Arg, cadena recta C1-C10 o alcanóilo o cicloalquilalcanoílo ramificados
60	<220> <221> MISC_FEATURE <222> (28)..(28) <223> Lys, Asn, Lys-NH-R o Ala donde R es Lys, Arg, cadena recta C1-C10 o alcanóilo o cicloalquilalcanoílo ramificados y está opcionalmente amidada
65	

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (29)..(30)
 <223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tiprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina, N-alquilalanina o ausente y si
 10 está presente está opcionalmente amidada

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (32)..(33)
 <223> Ser o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (34)..(34)
 <223> Gly o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (35)..(35)
 <223> Ala o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 25

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser, Tyr o ausente y si está presente está opcionalmente amidada
 35

<400> 20

Xaa
 1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Gly Gly Xaa Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa
 35
 40

<210> 21
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45

<220>
 <223> Análogo de exendina
 50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His, Arg o Tyr
 55

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Asp o Glu
 5

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe, Tyr o naftilalanina
 10

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Thr o Ser
 15

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (8)..(8)
 <223> Ser o Thr
 20

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Asp o Glu
 25

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met
 30

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met
 35

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> Phe, Tyr o naftilalanina
 40

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (23)..(23)
 <223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
 45

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Glu o Asp
 50

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
 55

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alkuilglicina, N-alkuilpentilglicina o N-alkuilalanina
 60

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alkuilglicina, N-alkuilpentilglicina o N-alkuilalanina
 65

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser, Thr o Tyr y está opcionalmente amidada

5 <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												

10 <210> 22
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Análogo de exendina

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> His, Arg, Tyr, 4-imidazopropionilo

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

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

35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Phe, Tyr o naftilalanina

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(8)
 <223> Thr o Ser

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Asp o Glu

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Leu, Ile, Val, pentilglicina o Met

55 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)
 <223> Leu, Ile, pentilglicina, Val o Met

<220>
 <221> MISC_FEATURE

- <222> (22)..(22)
 <223> Phe, Tyr o naftilalanina
- 5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (23)..(23)
 <223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met
- 10 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Glu o Asp
- 15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Trp, Phe, Tyr o naftilalanina
- 20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(28)
 <223> Lys, Asn o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, cadena recta C1-C10 o alcanóilo o cicloalquilalcanóilo ramificados
- 25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina
- 30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina
- 35 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser, Thr o Tyr y está opcionalmente amidada
- 40 <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 | | | | | | | | | | | | | |
- 45 <210> 23
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 50 <220>
 <223> Análogo de exendina
- 55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> AMIDACIÓN
- <400> 23

ES 2 552 646 T3

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

5
<210> 24
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10
<220>
<223> Análogo de exendina

15
<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

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

25
<220>
<223> Análogo de exendina

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

35
<400> 25

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> 26
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45
<220>
<223> Análogo de exendina

<220>

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

5 <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

10 <210> 27
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Análogo de exendina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> AMIDACIÓN

<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

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

30 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

<400> 28

40

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

45 <210> 29
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

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

 10 <210> 30
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Análogo de exendina

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (28)..(28)
 <223> AMIDACIÓN

 <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

 25 <210> 31
 <211> 28
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

 40 <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

 45 <210> 32
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 50 <223> Análogo de exendina

ES 2 552 646 T3

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

 10 <210> 33
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Análogo de exendina

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (28)..(28)
 <223> AMIDACIÓN

 <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
 25

 <210> 34
 <211> 28
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

 40 <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

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

 <220>

<223> Análogo de exendina
 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <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
 10 20 25

 <210> 36
 <211> 28
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de exendina
 20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> AMIDACIÓN
 25 <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

 <210> 37
 <211> 28
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de exendina
 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 40 <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
 45
 <210> 38
 <211> 28
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial

<220>

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

<220>

5 <221> AMIDACIÓN

<222> (28)..(28)

<223> Asn amidada (Asparaginamida)

<400> 38

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

10

<210> 39

<211> 28

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de exendina

20

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> AMIDACIÓN

25

<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

30

<210> 40

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Análogo de exendina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

40 <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

45

<210> 41

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 552 646 T3

<220>
 <223> Análogo de exendina

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

10 <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							

15 <210> 42
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

<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							

30 <210> 43
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de exendina

40 <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							

45 <210> 44
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <210> 44
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

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

10 <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

15 <210> 45
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

<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

30 <210> 46
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de exendina

40 <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

45

<210> 47
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> AMIDACIÓN
 <400> 47
 15
 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
 <210> 48
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> AMIDACIÓN
 30
 <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
 <210> 49
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 35
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> AMIDACIÓN
 45

ES 2 552 646 T3

<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
    
```

5 <210> 50
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (36)..(36)
 <223> AMIDACIÓN

<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
    
```

20 <210> 51
 <211> 36
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(36)
 <223> AMIDACIÓN

35 <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
    
```

40 <210> 52
 <211> 35

ES 2 552 646 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 5 <223> Análogo de exendina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)..(35)
 10 <223> AMIDACIÓN
 <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
 15
 <210> 53
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)..(35)
 <223> AMIDACIÓN
 25
 <400> 53
 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 Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala
 35
 <210> 54
 <211> 34
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> AMIDACIÓN
 45
 <400> 54

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 55
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

15 <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

20 <210> 56
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo de exendina

30 <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

35
 40 <210> 57
 <211> 33
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

ES 2 552 646 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> AMIDACIÓN

5 <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

Ser

10 <210> 58
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

<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

25 <210> 59
 <211> 32
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo de exendina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> AMIDACIÓN

40 <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

45 <210> 60
 <211> 31
 <212> PRT

ES 2 552 646 T3

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> AMIDACIÓN
 10
 <400> 60

 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

 15 <210> 61
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Análogo de exendina

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> AMIDACIÓN
 25
 <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

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

 <220>
 <223> Análogo de exendina

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> AMIDACIÓN

 45 <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

ES 2 552 646 T3

<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

```

5 <210> 66
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

15 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(38)
 <223> tioprolina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (38)..(38)
 <223> AMIDACIÓN

<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

```

25
 30 <210> 67
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

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

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> AMIDACIÓN

45 <400> 67

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 68
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> N-metil ala

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(37)
 <223> N-metil ala

25 <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

30 <210> 69
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de exendina

40 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> homoprolina

45 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(37)
 <223> homoprolina

<220>

ES 2 552 646 T3

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

5 <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												

10 <210> 70
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Análogo de exendina

20 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> homoprolina

25 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(36)
 <223> homoprolina.

30 <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												

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

40 <220>
 <223> Análogo de exendina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)..(35)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 71

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 72
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> AMIDACIÓN

<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

20 <210> 73
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo de exendina

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> naftilalanina

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

<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

40 <210> 74
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

ES 2 552 646 T3

<220>
 <223> Análogo de exendina

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

10 <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							

15 <210> 75
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

<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							

30 <210> 76
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

<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							

45 <210> 77
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <210> 77
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 552 646 T3

<220>
 <223> Análogo de exendina

5 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> pentilglicina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> AMIDACIÓN

15 <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							

20 <210> 78
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo de exendina

30 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (22)..(22)
 <223> naftilalanina

35 <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							

40 <210> 79
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Análogo de exendina

50 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (23)..(23)
 <223> terc-butilglicina

55 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> AMIDACIÓN

ES 2 552 646 T3

<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

5 <210> 80
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <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

20 <210> 81
 <211> 33
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (33)..(33)
 <223> AMIDACIÓN

35 <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

40 <210> 82
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Análogo de exendina

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 552 646 T3

<222> (29)..(29)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 82

5

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

<210> 83
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> secuencia sintetizada artificialmente de novedoso compuesto agonista de 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

30

<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

35

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

40

<220>
 <223> Análogo de exendina

<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
 5 <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

 10 <210> 85
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

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

 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <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

 35 <210> 86
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de exendina

 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.

 55 <220>
 <221> MOD_RES

ES 2 552 646 T3

<222> (29)..(29)
 <223> AMIDACIÓN

 <400> 86
 5 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

 <210> 87
 <211> 29
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de 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
 30

 <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

 35 <210> 88
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 40 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

 <220>
 <221> MOD_RES
 50 <222> (27)..(27)
 <223> Lys-NH(épsilon)octanoílo.

 <220>
 <221> MOD_RES
 55 <222> (27)..(27)
 <223> AMIDACIÓN

ES 2 552 646 T3

<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

5 <210> 89
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

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

<220>
 <221> MOD_RES
 25 <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

30 <210> 90
 <211> 29
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de 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

55 <400> 90

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 91
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de 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> 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

30 <210> 92
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de 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> 92

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 93
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

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 <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

30 <210> 94
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de 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> 94

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 95
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de 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> 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

30 <210> 96
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de 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> 96

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 97
 <211> 27
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de 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> 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

30 <210> 98
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de 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> 98

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 99
 <211> 29
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de 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> 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

30 <210> 100
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

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

<400> 100

50 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

<210> 101
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 <220>
 10 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> AMIDACIÓN
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys-NH(épsilon)octanoílo.
 <400> 101
 20
 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
 <210> 102
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 30
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> AMIDACIÓN
 35
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys-NH(épsilon)octanoílo
 40
 <400> 102
 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 Gly Gly
 20 25 30
 <210> 103
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 50
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 55

ES 2 552 646 T3

<223> AMIDACIÓN

<220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (27)..(27)
 <223> Lys-NH(épsilon)octanoílo

<400> 103

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

10 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Xaa Asn Gly Gly
 20 25 30

<210> 104
 <211> 28
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> AMIDACIÓN

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys-NH(épsilon)octanoílo

30 <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

<210> 105
 <211> 28
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 45 <223> AMIDACIÓN

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 50 <223> Lys-NH(épsilon)octanoílo

<400> 105

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 106
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> AMIDACIÓN

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

<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

25 <210> 107
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

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

<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

45 <210> 108
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN
 10
 <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
 15
 <210> 109
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Análogo de exendina

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN
 25
 <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
 30
 <210> 110
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de exendina
 40
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN
 45
 <400> 110

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 111
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

15 <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

20 <210> 112
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo de exendina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN

<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

40 <210> 113
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de exendina

5 <220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> AMIDACIÓN

10 <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												

15 <210> 114
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Análogo de exendina

25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> naftilalanina

30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> AMIDACIÓN

<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												

35 <210> 115
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Análogo de exendina

45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> AMIDACIÓN

ES 2 552 646 T3

<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

```

5 <210> 116
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <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

```

20
 <210> 117
 <211> 39
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN

35 <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

```

40 <210> 118
 <211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 5 <223> Análogo de exendina

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 10 <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
 15
 <210> 119
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <223> Análogo de exendina

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> pentilglicina
 25
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN
 30
 <400> 119
 35
 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

 <210> 120
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Análogo de exendina
 45
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> pentilglicina

ES 2 552 646 T3

<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

5 <210> 123
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (22)..(22)
 <223> naftilalanina

<220>
 <221> MOD_RES
 20 <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
 25 35

<210> 124
 <211> 39
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

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

40 <400> 124

ES 2 552 646 T3

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

5 <210> 125
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Análogo de exendina

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

<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

20 <210> 126
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo de exendina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> terc-butilglicina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN

<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

40

ES 2 552 646 T3

5 <210> 127
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Análogo de exendina

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> terc-butilglicina

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

20 <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

25 <210> 128
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Análogo de exendina

35 <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

40 <210> 129
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Análogo de exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN
 5
 <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

 10 <210> 130
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <223> Análogo de exendina

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (31)..(31)
 <223> tioprolina

 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (36)..(38)
 <223> tioprolina

 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (39)..(39)
 <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

 35 <210> 131
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de exendina

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> tioprolina

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

5 <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												

10 <210> 132
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Análogo de exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (31)..(31)
 <223> homoprolina

<220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (36)..(38)
 <223> homoprolina

<220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN

35 <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												

40 <210> 133
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de exendina

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> homoprolina

ES 2 552 646 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> homoprolina
 5
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN
 10
 <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

 15 <210> 136
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Análogo de exendina

 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (31)..(31)
 <223> N-metilalanina

 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (36)..(38)
 <223> N-metilalanina

 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <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

 40

 <210> 137
 <211> 39
 <212> PRT
 45 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Análogo de exendina

ES 2 552 646 T3

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> N-metilalanina
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN
 10

<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

15 <210> 138
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Análogo de exendina

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> N-metilalanina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (36)..(38)
 <223> N-metilalanina

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> AMIDACIÓN

<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

40 <210> 139
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Análogo de exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-Imidazolilpropionilo
 5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys-NH(épsilon) octanoílo
 10

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

<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

20 <210> 140
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Análogo de exendina

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> 4-Imidazolilpropionilo

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys-NH(épsilon) octanoílo

40 <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

45 <210> 141
 <211> 39
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Análogo de exendina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

10 <223> 4-Imidazolilpropionilo

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

15 <223> Lys-NH(épsilon) octanoílo

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

20 <223> AMIDACIÓN

<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													

25 <210> 142

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Análogo de exendina

<220>

<221> MOD_RES

35 <222> (1)..(1)

<223> 4-Imidazolilpropionilo

<220>

<221> MOD_RES

40 <222> (28)..(28)

<223> Lys-NH(épsilon) octanoílo

<220>

<221> MOD_RES

45 <222> (39)..(39)

<223> AMIDACIÓN

<400> 142

REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para disminuir los niveles de colesterol total, los niveles de colesterol LDL, o los niveles de triglicéridos en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo el método:
- 5 identificar un paciente que necesite una reducción de los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos; y
 10 administrar al paciente una formulación farmacéutica una vez a la semana en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml para reducir los niveles de colesterol total, los niveles de colesterol LDL, o los niveles de triglicéridos en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde la formulación farmacéutica se administra por inyección subcutánea.
- 15 2. Una formulación que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para disminuir los niveles de colesterol total, los niveles de colesterol LDL, o los niveles de triglicéridos en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo el método:
- 20 identificar un paciente que necesite una reducción de los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos; y
 25 administrar al paciente una formulación farmacéutica una vez a la semana en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml para reducir los niveles de colesterol total, los niveles de colesterol LDL, o los niveles de triglicéridos en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde la formulación farmacéutica es una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada.
- 30 3. Una formulación que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para disminuir los niveles de colesterol total, los niveles de colesterol LDL, o los niveles de triglicéridos en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo el método:
- 35 identificar un paciente que necesite una reducción de los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos; y
 40 administrar al paciente una formulación farmacéutica una vez al mes en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml para reducir los niveles de colesterol total, los niveles de colesterol LDL, o los niveles de triglicéridos en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde la formulación farmacéutica se administra por inyección subcutánea.
- 45 4. Una formulación que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para disminuir los niveles de colesterol total, los niveles de colesterol LDL, o los niveles de triglicéridos en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo el método:
- 50 identificar un paciente que necesite una reducción de los niveles de colesterol total, niveles de colesterol LDL, o niveles de triglicéridos; y
 55 administrar al paciente una formulación farmacéutica una vez al mes en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml para reducir los niveles de colesterol total, los niveles de colesterol LDL, o los niveles de triglicéridos en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde la formulación farmacéutica es una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada.
- 60 5. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde la exendina-4 o un análogo de la misma es (i) exendina-4 o (ii) un péptido que tiene una identidad de secuencia al menos del 90% con la exendina-4.
6. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática está a un nivel de 175 pg/ml a 650 pg/ml, 200 pg/ml a 600 pg/ml, o 200 pg/ml a 400 pg/ml.
7. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la formulación farmacéutica comprende un 5% (p/p) de exenatida, un 2% (p/p) de sacarosa, y un 93% (p/p) de un polímero poli(láctido-co-glucólido).
- 65

8. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el estado estable de la media geométrica de la concentración plasmática está en el estado estable durante una semana a 12 semanas.
- 5 9. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde la dosificación de la formulación farmacéutica es desde 0,5 mg a 5 mg, y donde la dosificación comprende desde un 1% a un 20% de la exendina-4 o un análogo de la misma.
- 10 10. Una formulación farmacéutica que comprende una exendina-4 o un análogo de la misma para su uso en un método para tratar la dislipidemia o aterosclerosis en un paciente que necesita el mismo, comprendiendo el método:
- 15 identificar un paciente que necesite tratamiento para la dislipidemia o aterosclerosis; y
administrar al paciente una formulación farmacéutica una vez a la semana o al mes en una cantidad suficiente para mantener un estado estable de la concentración plasmática media o mínima de exendina-4 o un análogo de la misma de 145 pg/ml a 700 pg/ml durante al menos una semana para tratar la dislipidemia o aterosclerosis en el paciente, donde dicho análogo tiene 10 o menos sustituciones, adiciones o eliminaciones de aminoácidos en comparación con la exendina-4, y donde:
- 20 a) la formulación farmacéutica se administra por inyección subcutánea; o
b) la formulación farmacéutica es una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada.
- 25 11. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la Reivindicación 10, donde la exendina-4 o un análogo de la misma es (i) exendina-4 o (ii) un péptido que tiene una identidad de secuencia de al menos el 90% con la exendina-4.
- 30 12. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la Reivindicación 10, donde la concentración plasmática media o mínima está en el estado estable durante una semana o 12 semanas.
- 35 13. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la Reivindicación 10, donde la dosificación de la formulación farmacéutica es desde 0,5 mg a 5 mg, y donde la dosificación comprende desde un 1% a un 20% de la exendina-4 o un análogo de la misma.
14. La formulación farmacéutica para su uso de acuerdo con la Reivindicación 10, donde el estado estable de la concentración plasmática media o mínima está a un nivel de 175 pg/ml a 650 pg/ml, un nivel de 200 pg/ml a 600 pg/ml, o de 200 pg/ml a 400 pg/ml.

Figura I

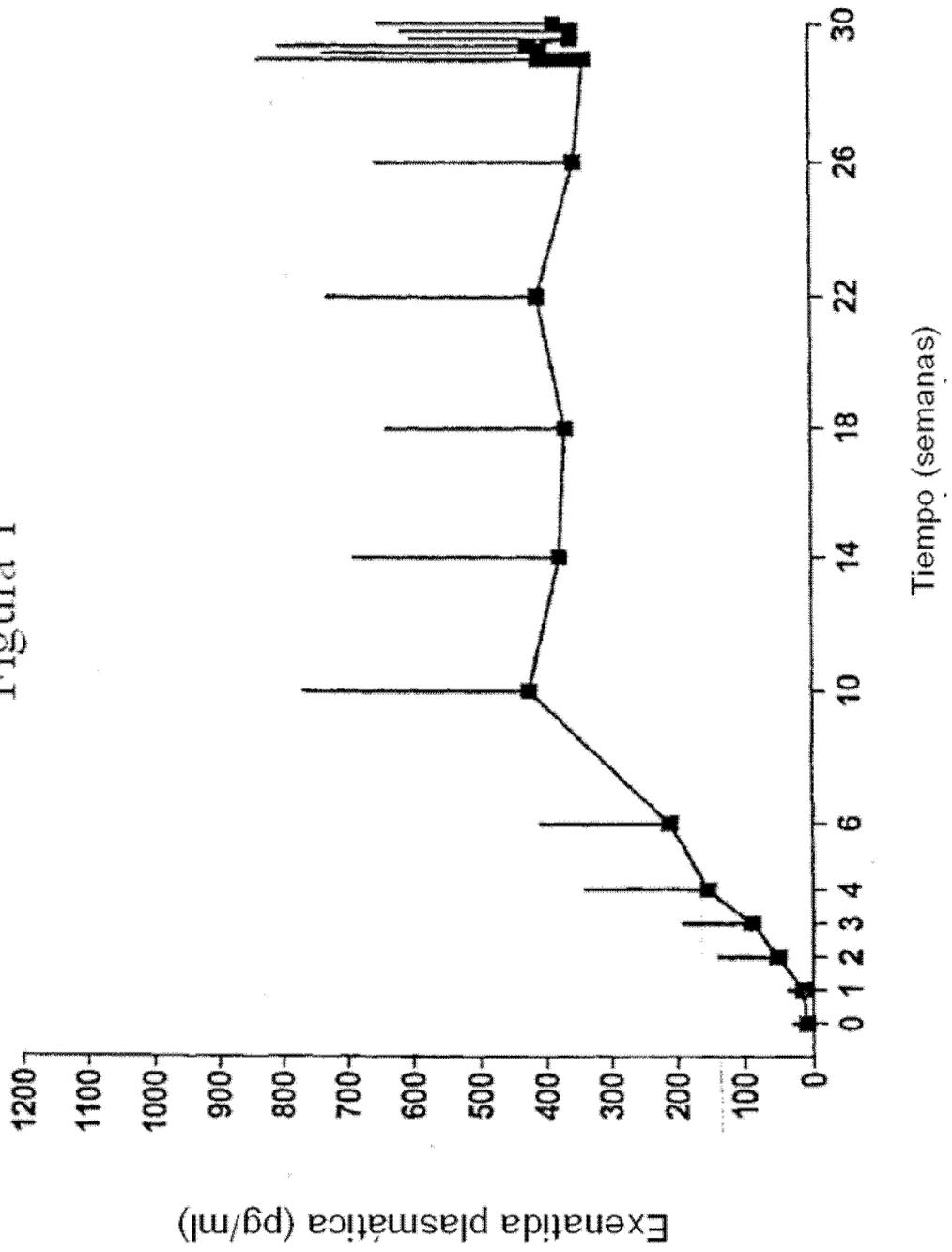


Figura 2

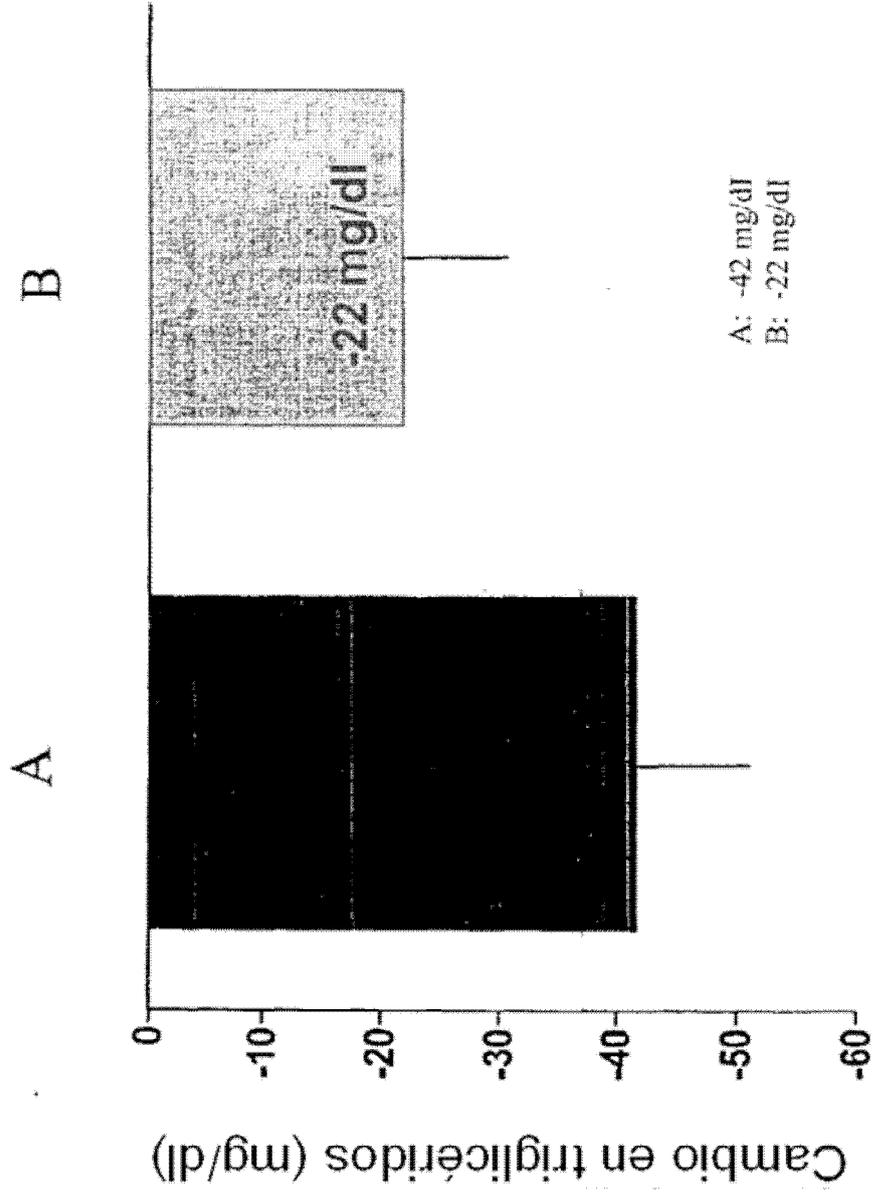
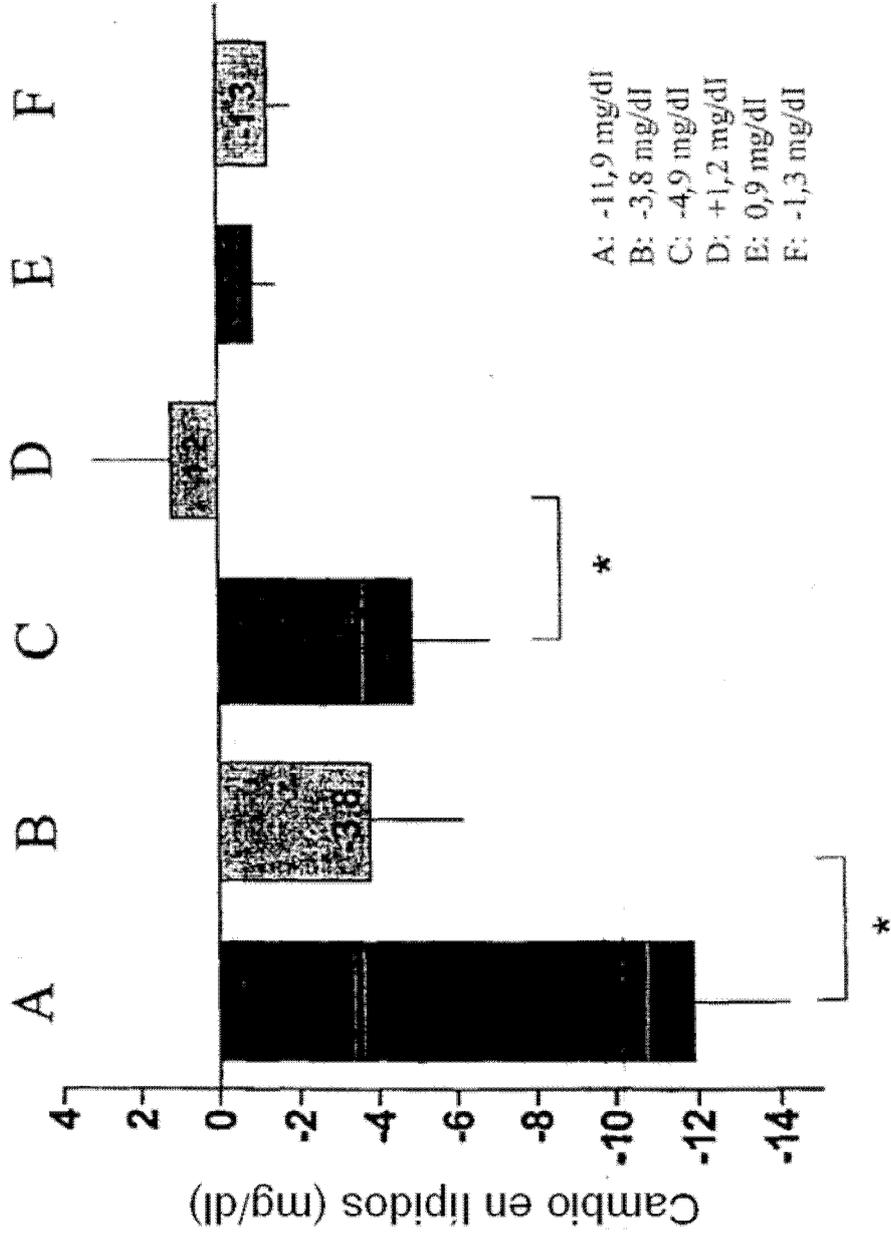


Figura 3



*p<0,05

Figura 4

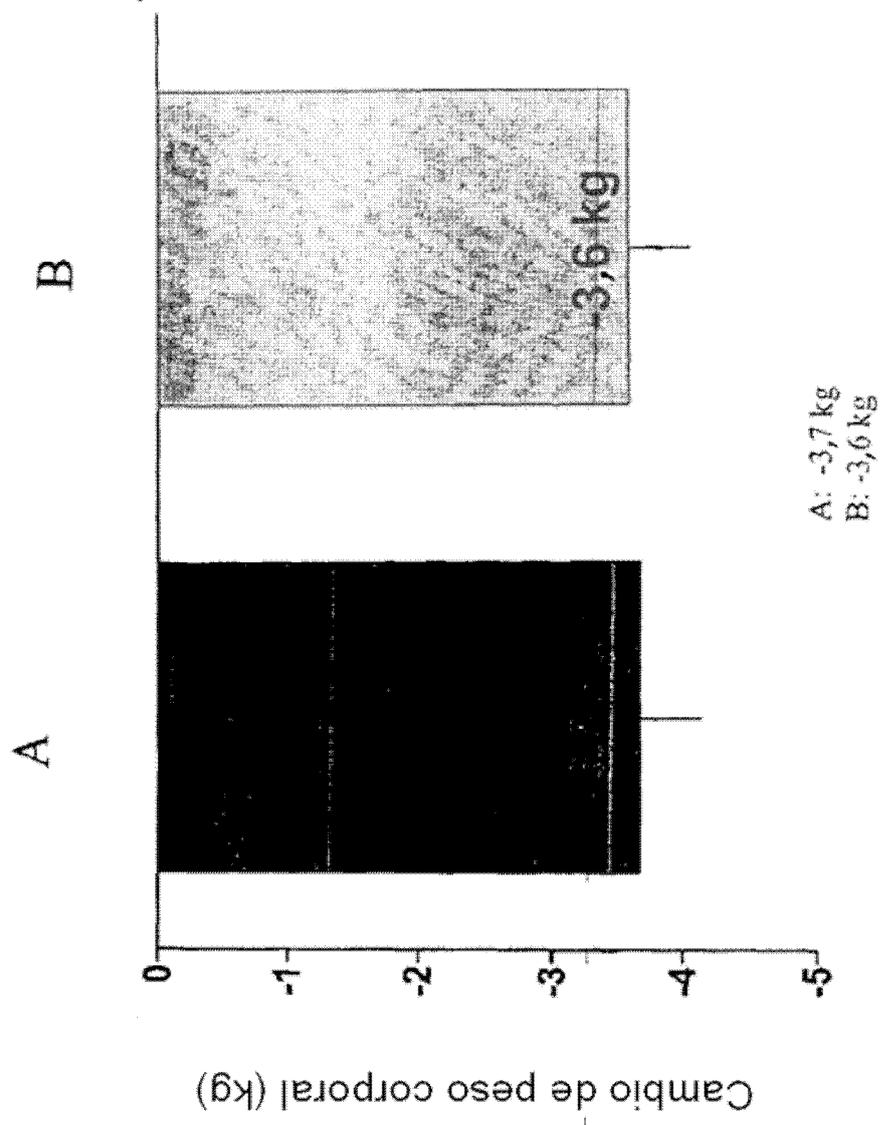
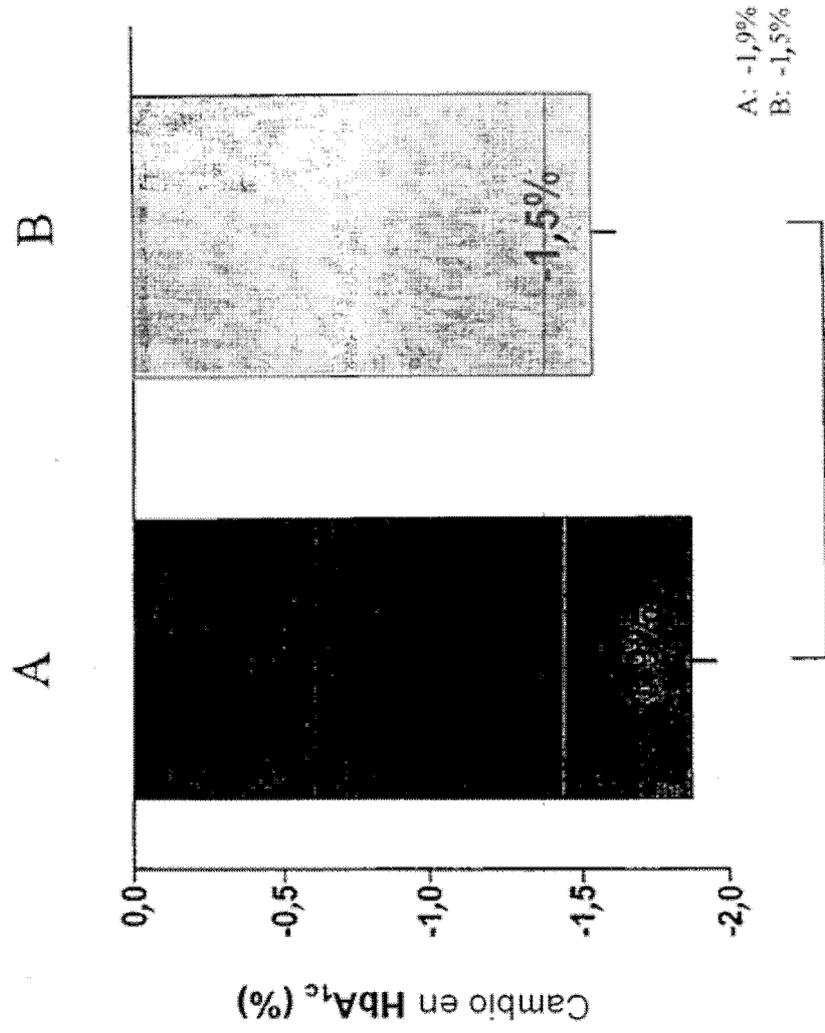


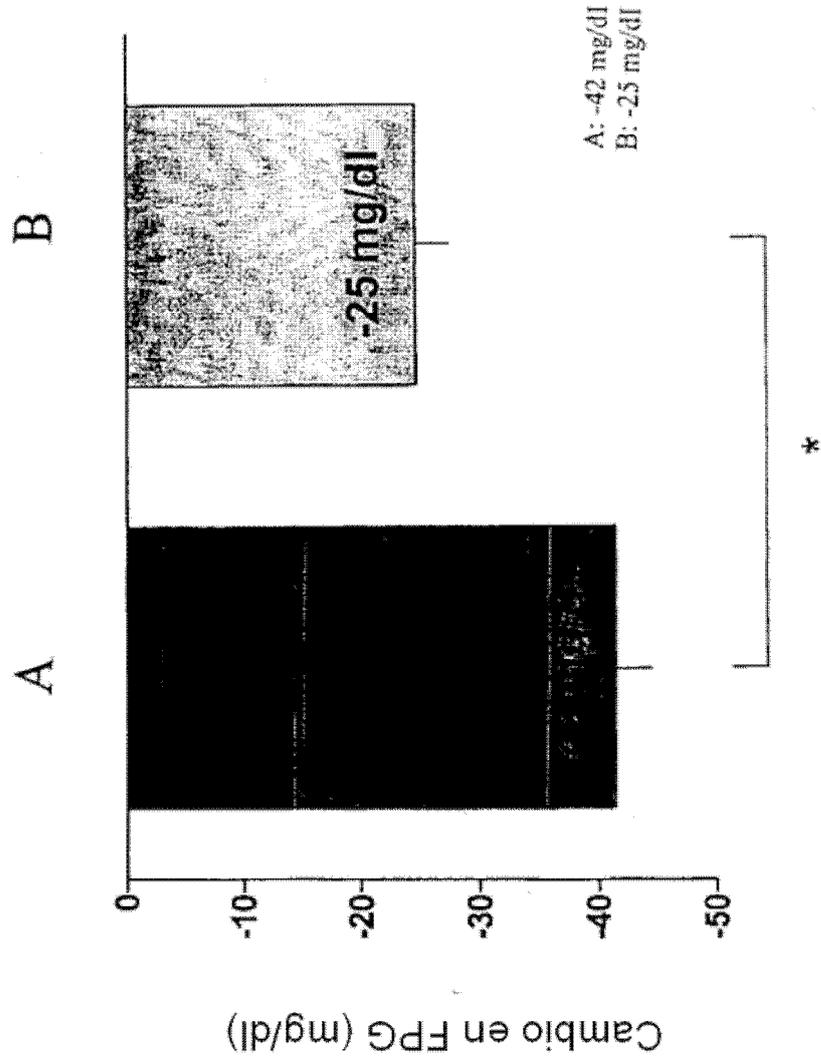
Figura 5



*p=0,0023

estadísticamente superior

Figura 6



*p<0,0001