

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 184**

51 Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2006 E 10016112 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2347762**

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

30 Prioridad:

19.08.2005 US 709604 P

03.03.2006 US 779216 P

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

26.12.2019

73 Titular/es:

AMYLIN PHARMACEUTICALS, LLC (50.0%)

9360 Towne Centre Drive

San Diego, CA 92121, US y

ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP (50.0%)

72 Inventor/es:

FINEMAN, MARK;

MACCONELL, LEIGH y

TAYLOR, KRISTIN

74 Agente/Representante:

MARTÍN BADAJOZ, Irene

ES 2 736 184 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a los campos de la medicina, la salud y la nutrición. Más particularmente, la presente invención se refiere a métodos y composiciones para el tratamiento de la diabetes.

10 **Antecedente**

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

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

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

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

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

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

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

La expresión diabetes mellitus engloba varios estados hiperglucémicos diferentes. Estos estados incluyen la

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

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

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

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

Sumario

La presente invención proporciona una formulación de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento de diabetes tipo II, en la que la formulación comprende microesferas que consisten en el 5% en peso de exendina-4, el 93% en peso de poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico) y el 2% en peso de sacarosa, y en la que dicha formulación se administra a un humano una vez a la semana mediante inyección subcutánea de manera suficiente para alcanzar una media de concentración de exendina-4 en estado estacionario de 170 a 290 pg/ml entre la 6ª y la 7ª semana del tratamiento y para mantener esta concentración en la totalidad del periodo de tratamiento.

Breve descripción de los dibujos

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

Figura 2. Parámetros glucémicos. (A) Concentraciones de glucosa en el plasma en ayunas a partir de la línea base con respecto al tiempo (ITT, N = 45; media \pm EE). ○ = placebo LAR, N=14, línea base 184 mg/dl, ■ = 0,8 mg de exenatida LAR, N=16, línea base 186 mg/dl, ● = 2,0 mg de exenatida LAR, N = 15, línea base 167 mg/dl. (B) Perfiles de la concentración de glucosa en la sangre auto-controlados en la línea base y la semana 15 (evaluables, N = 43; media \pm EE). Se midió la glucosa preprandial 15 minutos antes de cada comida, la glucosa posprandial 1,5 a 2 horas después de cada comida, y se tomó una medición de glucosa adicional a las 0300h. Las mediciones se registraron a tres días de separación de la línea base y la semana 15. ○ = placebo LAR, N=12, ■ = 0,8 mg de exenatida LAR, N=16, ● = 2,0 mg de exenatida LAR, N = 15. (C) Hemoglobina glucosilada (%) con respecto al tiempo (ITT, N = 45; media \pm EE). ○ = placebo LAR, N=14, línea base 8,6 %, ■ = 0,8 mg de exenatida LAR, N=16, línea base 8,6 %, ● = 2,0 mg de exenatida LAR, N = 15, línea base 8,3 %. (D) Proporción de sujetos evaluables con una medición de hemoglobina glucosilada la semana 15 con una línea base de hemoglobina glucosilada >7 % (N = 41) que alcanza una hemoglobina glucosilada \leq 7 % la semana 15. * indica los resultados estadísticamente significativos (comparados con el placebo).

Figura 3. Cambio en el peso corporal a partir de la línea base con respecto al tiempo (ITT, N = 45; media \pm EE). * Indica los resultados estadísticamente significativos (comparados con el placebo). ○ = placebo LAR, N=14, línea

base 101,2 Kg, ■ = 0,8 mg de exenatida LAR, N = 16, línea base 106,6 kg, ● = 2,0 mg de exenatida LAR, N = 15, línea base 109,7 kg.

Descripción detallada

La siguiente descripción detallada se proporciona para ayudar a los expertos en la técnica a poner en práctica la presente invención. No obstante, esta descripción detallada no debe interpretarse que limita indebidamente la presente invención, ya que los expertos en la técnica pueden realizar modificaciones y variaciones en las realizaciones comentadas en el presente documento sin alejarse del alcance del presente descubrimiento de la invención.

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

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

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

La exendina se administra por vía subcutánea.

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

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

El término "exendina" incluye los péptidos de exendina de origen natural que se encuentran en las secreciones salivares del monstruo de Gila. Las exendinas de particular interés incluyen la exendina-3 [SEC ID N° 2], que está presente en las secreciones salivares de *Heloderma horridum*, y la exendina-4 [SEC ID N° 1], un péptido de 39 aminoácidos que está presente de forma natural en las secreciones salivares de *Heloderma suspectum* (Eng, J., *et al.*, J. Biol. Chem., 265:20259-62, 1990; Eng, J., *et al.*, J. Biol. Chem., 267:7402-05, 1992). Ensayos de la exendina-4 en animales han demostrado que su capacidad para disminuir la glucosa en la sangre persiste durante varias horas. La exendina-4, como se produce en las secreciones salivares del monstruo de Gila, es un péptido amidado.

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

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

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

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

La expresión “terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz” o “cantidad o concentración terapéuticamente o farmacéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad del compuesto descrito en el presente documento necesario para tratar la diabetes en un sujeto.

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

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

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

20

TABLA 1

a. HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR (NH₂)
 b. HSDGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (NH₂)
 c. DLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (NH₂)
 25 d. HEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (NH₂)
 e. HSDATFTA EYSKLLAKLALQKYLESILGSSTSPRPPSS
 f. HSDATFTA EYSKLLAKLALQKYLESILGSSTSPRPPS
 g. HSDAIFTEEYSKLLAKLALQKYLASILGSRTSPPP (NH₂)
 h. HSDAIFTQQYSKLLAKLALQKYLASILGSRTSPPP (NH₂)

30

a = GLP-1(7-36) (NH₂) [SEC ID N° 3].
 b = exendina 3 (NH₂) [SEC ID N° 2].
 c = exendina 4 (9-39) (NH₂) [SEC ID N° 4].
 d = exendina 4 (NH₂) [SEC ID N° 1].
 35 e = helospectina I [SEC ID N° 5].
 f = helospectina II [SEC ID N° 6].
 g = helodermina (NH₂) [SEC ID N° 7].
 h = Q⁸, Q⁹ helodermina (NH₂) [SEC ID N° 8].

40 Las exendinas descritas en el presente documento se pueden preparar por medio de purificación de péptidos como se describe, por ejemplo, en Eng, *et al.*, J. Biol. Chem. 265:20259-62, 1990; y Eng, *et al.*, J. Biol. Chem. 267:7402-05, 1992. De manera alternativa, las exendinas 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 técnicas de síntesis de péptidos en fase sólida, por ejemplo, utilizando un sintetizador de péptidos automático o semiautomático.

45 Típicamente, utilizando tales técnicas, un aminoácido protegido α -N-carbamoil y un aminoácido fijado a la cadena peptídica en crecimiento sobre una resina se acoplan a temperatura ambiente en un disolvente inerte tal como la dimetilformamida, N-metilpirrolidona o cloruro de metileno en presencia de agentes de acoplamiento tales como la dicitohexilcarbodiimida y 1- hidroxibenxotriazol en presencia de una base tal como diisopropiletilamina. El grupo protector α -N-carbamoil se retira de la resina-péptido resultante utilizando un reactivo tal como el ácido trifluoroacético o piperidina, y se repite la reacción de acoplamiento con el nuevo aminoácido N-prottegido deseado que se va a añadir a la cadena peptídica. Los grupos N-protectores se conocen bien en la técnica, con, por ejemplo, el t-butiloxycarbonilo (tBoc) y fluoronilmetoxycarbonilo (Fmoc).

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

55 La síntesis de péptidos en fase sólida se puede llevar a cabo con un sintetizador automático de péptidos (Modelo 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) utilizando el sistema NMP/HOBt (Opción 1) y los productos químicos tBoc y Fmoc (véase el Manual del Usuario de Applied Biosystems del ABI 430A Peptide Synthesizer, Versión 1.3B 1 de julio de 1988, sección 6, pp. 49-70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) con sellado. Las resinas-péptido-

65

Boc se puede escindir con HF (-50 °C a 0 °C, 1 hora). El péptido se puede extraer de la resina con agua y ácido acético alternos, y el filtrado se liofiliza. Las resinas-péptido-Fmoc se pueden escindir de acuerdo con los métodos de referencia (Introducción a las Técnicas de Escisión, Applied Biosystems, Inc., 1990, pp. 6-12). Los péptidos también se pueden utilizar un Advanced Chem Tech Synthesizer (Model MPS 350, Louisville, Kentucky).

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

20 Las exendinas se pueden preparar también utilizando técnicas de ADN recombinante, utilizando métodos conocidos ahora en la técnica. Véase, por ejemplo, Sambrook *et al.*, Molecular CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2d Ed., Cold Spring Harbor (1989). De manera alternativa, tales compuestos se pueden producir por métodos de síntesis de péptidos en fase homogénea.

25 Las exendinas se pueden formular en composiciones farmacéuticas para la administración a sujetos, incluyendo seres humanos. Estas composiciones farmacéuticas incluyen preferentemente una cantidad de una exendina eficaz para tratar la diabetes.

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

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

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

65 La cantidad de exendina que se puede combinar con los materiales vehiculantes para producir una forma de

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

En una realización la exendina se administra a los pacientes que se identifican como que tienen sobrepeso, son obesos, diabéticos o una combinación de los mismos. En otra realización más, la exendina se formula para su administración a partir de un depósito subcutáneo durante un periodo de días, semanas o meses.

En otra realización las exendinas se formulan en una formulación de liberación sostenida o de acción prolongada. La formulación sostenida comprende un polímero biocompatible, una exendina y un azúcar. Las formulaciones ejemplares se divulgan en la Solicitud de Patente de EE. UU. Serie N° 09/942.631, presentada el 31 de agosto de 2001 (ahora Patente de EE. UU. N° 6.824.822) y la Solicitud Serie N° 11/312,371 relacionada, presentada el 21 de diciembre de 2005; Solicitud Provisional de EE. UU. N° 60/419.388, presentada el 17 de octubre de 2002 y las Solicitudes de Patente de EE. UU. Series N°s 10/688.786 y 10/688.059 relacionadas presentadas el 17 de octubre de 2003; Solicitud Provisional de EE. UU. N° 60/757.258, presentada el 9 de enero de 2006; Solicitud Provisional de EE. UU. Serie N° 60/563.245, presentada el 15 de abril de 2004 y la Solicitud de Patente de EE. UU. N° 11/104.877, presentada el 13 de abril de 2005; y U.S. Solicitud Serie N° 11/107,550, presentada el 15 de abril de 2005. Tales formulaciones se administran por inyección subcutánea, una vez por semana.

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

Se crea una emulsión de agua en aceite con la ayuda de un homogeneizador. Los homogeneizadores adecuados incluyen un homogeneizador en línea Megatron MT-V 3-65 F/FF/FF, Kinematica AG, Suiza. La fase acuosa de la emulsión se puede preparar disolviendo exendina-4, y excipientes tales como la sacarosa en agua. La concentración de la exendina en la solución resultante puede ser desde aproximadamente 50 mg/g a aproximadamente 100 mg/g. Por ejemplo, cuando el fármaco es exendina-4, la concentración del fármaco en solución puede ser desde aproximadamente 30 g a aproximadamente 60 g por 600 g de agua. En una realización particular, se disuelven 50 g de exendina-4 y 20 g de sacarosa en 600 g de agua para irrigación (WFI). Las cantidades específicas enumeradas anteriormente representan una carga nominal sin el ajuste para compensar la fuerza del contenido peptídico específico para el lote de exendina-4 que se utiliza. La fase oleosa de la emulsión se prepara disolviendo el polímero PLGA (por ejemplo 930 g de PLGA DL4A 50:50 purificado (Alkermes, Inc.) en cloruro de metileno (14,6 kg o el 6 % p/p)).

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

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

Las microsferas embrionarias se transfieren inmediatamente a una mezcla disolvente de heptano/etanol. El volumen

de la mezcla heptano/etanol necesaria se puede determinar basándose en el tamaño del lote de las microsferas, típicamente en una proporción de 16:1 de disolvente heptano/etanol respecto al cloruro de metileno. Por ejemplo, se pueden utilizar aproximadamente 210 kg de heptano y 23 kg de etanol en un depósito removiendo, enfriado a 3 °C.

5 Esta mezcla de disolventes endurece las microsferas extrayendo el cloruro de metileno adicional de las microsferas. Esta etapa de endurecimiento puede designarse también como inactivación. Después de inactivarse durante una hora a 3 °C, la mezcla disolvente o se decanta y se añade heptano reciente (13 kg) a 3 °C y se mantiene durante 1 hora para eliminar el aceite de silicona residual, el etanol y el cloruro de metileno de la superficie de la microsfera o se bombea directamente a la etapa de recolección.

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

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

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

25 Se crea una emulsión de agua en aceite con la ayuda de un sonicador. Los sonicadores adecuados incluyen Vibracell VCX 750 con cabeza de sonda modelo CV33, Sonics and Materials Inc., Newtown, CT. La fase acuosa de la emulsión se prepara disolviendo exendina-4, y excipientes tales como la sacarosa en agua. La concentración del fármaco en la solución resultante puede ser desde aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. Por ejemplo, cuando el fármaco es la exendina-4, la concentración del fármaco en solución puede ser desde
30 aproximadamente 3,28 g a aproximadamente 6,55 g por cada 65,5 g de agua. En una realización particular, 5,46 g de exendina-4 y 2,18 g de sacarosa se disuelven en 65,5 g de agua para irrigación o WFI. Las cantidades específicas enumeradas anteriormente representan un 4 % más de la carga diana con el fin de compensar las pérdidas en la esterilización por filtro de los componentes. La fase oleosa de la emulsión se prepara disolviendo el polímero PLGA (por ejemplo, 97,7 g de PLGA DL4A 50:50 purificado (Alkermes, Inc.)) en cloruro de metileno (1539 g o el 6 % p/v).
35

La fase acuosa se añade entonces a la fase oleosa durante un periodo de aproximadamente 3 minutos mientras se sonica a una amplitud del 100 % a temperatura ambiente. La fase acuosa que contiene la sacarosa/exendina-4 se carga en el reactor de coacervación. El reactor se remueve entonces a 1.400 a 1.600 rpm, con una sonicación
40 adicional al 100 % de amplitud durante 2 minutos, seguido por un reposo de 30 segundos, y luego 1 minuto más de sonicación. Esto da como resultado un tamaño de gota de emulsión interna de menos de 0,5 micrómetros. Se entiende que la formación de emulsión interna se puede conseguir utilizando cualquier medio. Los medios adecuados de formación de la emulsión incluyen, pero no se limitan a estos, la sonicación como se ha descrito anteriormente y la homogeneización.
45

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

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

Al final de la etapa de aclarado, las microsferas se transfieren y recolectan, por ejemplo en una bandeja multicapa de
65 20 micrómetros con 15,24 cm (6") de diámetro dentro de una cámara de secado con forma cónica que actúa como un filtro sin salida. Se lleva a cabo un aclarado final con heptano (6 kg a 4 °C) para asegurar el máximo de

transferencia lineal. Las microsferas se secan entonces con una purga constante de gas nitrógeno a una tasa controlada, por ejemplo, según la siguiente programación: 18 horas a 3 °C; 24 horas a 25 °C; 6 horas a 35 °C; y 42 horas a 38 °C.

- 5 Tras terminar el secado, las microsferas se depositan en un vaso de recolección de teflón/acero inoxidable esterilizado unido en el cono de secado. El vaso de recolección se sella, se retira del cono de secado y se almacena a -20 °C ± 5 °C hasta el llenado. El material restante en el cono al desmontarlo para la limpieza se toma para el análisis de contenido de fármaco.
- 10 Ejemplos no limitantes de polímeros PLG específicos adecuados para su uso en los métodos generales descritos anteriormente se enumeran posteriormente. Los polímeros enumerados se pueden obtener en Lakeshore Biomaterials of Birmingham, Alabama, o Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Alemania, aunque hay otras fuentes disponibles, y se pueden describir de la siguiente manera:
- 15 Polímero 2A: Poli(lactida-co-glicolida); proporción lactida:glicolida 50:50; P.Mol.12,3 kD; IV=0,15 (dl/g).
 Polímero 4A: Poli(lactida-co-glicolida); proporción lactida:glicolida 50:50; P.Mol. 45-64 kD; IV=0,45-0,47 (dl/g).

20 Se sabe en la técnica (Véase, por ejemplo, Peptide Acylation by Poly(α-Hydroxy Esters) por Lucke *et al.*, Pharmaceutical Research, Vol. 19, Nº 2, p. 175-181, febrero de 2002) que las proteínas y los péptidos que se incorporan en las matrices PLG se pueden alterar indeseadamente (por ejemplo, degradar o modificar químicamente) como resultado de la interacción con los productos de degradación de la PLG o impurezas que permanecen tras la reparación del polímero. Como tal, los polímeros PLG que se utilizan en la preparación de las formulaciones de micropartículas descritos en el presente documento se pueden purificar antes de la preparación de las composiciones de liberación sostenida utilizando métodos de purificación reconocidos en la técnica.

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

30 Para que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más completamente, se establecen los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos son únicamente con propósitos ilustrativos y no han de interpretarse como limitativos de esta invención de ninguna manera.

40 **Ejemplos**

Se evaluaron las características farmacocinéticas de una formulación de liberación de acción prolongada (LAR) de exenatida en un estudio multicéntrico, controlado por placebo, doble ciego, de distribución aleatoria, en sujetos con diabetes tipo 2. La población de estudio consistía en 45 individuos con diabetes tipo 2 tratados con un régimen estable de metformina o manejados con modificación de la dieta y ejercicio durante al menos 3 meses antes de la exploración. Los sujetos, hombres o mujeres, tenían entre 18 a 75 años de edad con un índice de masa corporal (IMC) de 25 kg/m² a 45 kg/m², inclusive, en la exploración, y HbA_{1c} de 7,1 % a 11,0 %, inclusive, en la exploración. El estudio comparaba dosis múltiples de una formulación de liberación de acción prolongada de exenatida que se administraba una vez a la semana durante 15 semanas por inyección subcutánea (SC). El estudio también se realizaba para examinar los efectos de tal administración en el peso corporal de los sujetos y las concentraciones de glucosa en ayunas y posprandial. Los sujetos se asignaron aleatoriamente a los grupos de tratamiento respectivos en una proporción 1:1:2:2 (A1:A2:B:C [Tabla 3]) antes del periodo de introducción. Durante el periodo de introducción de 3 días doble ciego, los sujetos se auto administraron 5 µg de exenatida (grupos B y C) o un volumen equivalente de placebo (grupos A1 y A2) SC, BID, 15 minutos antes de las comidas por la mañana y la tarde. Este periodo de introducción de 3 días se diseñó para exponer a los sujetos a la exenatida antes de la administración de exenatida LAR para determinar si un sujeto podía mostrar una sensibilidad aguda a la exenatida.

60 **Tabla 3**

	Periodo de introducción	Periodo de tratamiento
	3 días Doble Ciego	15 semanas Doble Ciego

Grupo	Medicación de introducción	Dosis (mg)*	Volumen de dosis (ml)	Medicación de estudio	Dosis (mg)**	Vol. Dosis ***
A ₁	Placebo BID	-	0,02	Placebo LAR QW	-	X
A ₂	Placebo BID	-	0,02	Placebo LAR QW	-	Y
B	Exenatida BID	5	0,02	Exenatida LAR QW	0,8	X
C	Exenatida BID	5	0,02	Exenatida LAR QW	2,0	Y

BID es dos veces al día
 QW es una vez a la semana
 * Dosis de exenatida (exendina-4)
 ** Dosis de formulación LAR que contiene un 5 % de exenatida (exendina-4)
 *** A los Grupos con la misma letra se les dieron volúmenes iguales de medicación

5 Durante el periodo de introducción de tres días se les dio instrucciones a los sujetos para que ayunaran (nada de comida o bebida, excepto agua) durante al menos 8 horas comenzando la tarde antes de cada visita. La medicación de introducción (5 µg de exenatida [exendina-4] o placebo) se administró SC, BID, a los 15 minutos antes de cada comida por la mañana y por la tarde. Si se saltaban una comida, se administraba la medicación de introducción seguido por un tentempié 15 minutos después. Las administraciones se dieron no antes de 6 horas de separación. Los sujetos recibieron o 5 ug de exenatida subcutáneamente, o una dosis volumen equivalente de placebo, dos veces al día (BID). La inyección de exenatida (Exenatida BID) que se utiliza en este estudio era una solución clara, transparente, estéril con conservantes para inyección SC que contiene exenatida (exendina-4) en tampón de acetato sódico, pH 4,5, manitol al 4,3 % como modificador de iso-osmolalidad y un 0,22 % de metacresol como conservante. 10 La fuerza de la inyección de exenatida es de 0,25 mg/ml de exendina-4. La inyección de placebo es la misma que la de la formulación activa de la inyección de exenatida excepto que se omite el principio activo (exendina-4).

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

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

25 El placebo LAR era el mismo que la formulación activa de exenatida LAR excepto que el principio activo (exenatida) se sustituyó con un 0,5 % de sulfato amónico.

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

35 Se llevaron a cabo mediciones de siete puntos de glucosa en la sangre auto-controlados (SMBG) durante 3 días entre el día -7 y el día -3, y entre la semana 14 y la semana 15. Un perfil individual SMBG de 7 puntos engloba un día, con tres mediciones de glucosa obtenidas preprandial (15 minutos antes de la comida) y tres mediciones de glucosa posprandial (1,5 a 2 horas después de la comida) en las tres comidas principales del día. La séptima medición se tomó a las 0300 h.

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

45 Se estimó que una muestra con un tamaño de 36 sujetos proporcionaban el 95 % de intervalos de confianza de aproximadamente 65 a 115 pg/ml y 170 a 290 pg/ml para las concentraciones medias de exenatida en estado estacionario para 0,8 y 2,0 mg de exenatida LAR, respectivamente. La población que intenta el tratamiento (ITT) se componía de todos los sujetos distribuidos aleatoriamente que recibían al menos una inyección de medicación de 50 introducción, mientras que la población evaluable consistía en los sujetos que completaban los procedimientos de

estudio hasta la semana 15 conforme al protocolo. Las estadísticas descriptivas de la demografía, seguridad, objetivos glucémicos y peso se proporcionaron para la población ITT. Las estadísticas descriptivas para el porcentaje de sujetos que alcanzan un hemoglobina glucosilada $\leq 7,0$ % y se llevaron a cabo las mediciones de glucosa en la sangre auto-controladas para la población evaluable. Las concentraciones de exenatida en el plasma por el tratamiento y el tiempo se proporcionaron para los sujetos que recibieron exenatida LAR y completaron el estudio. Se analizaron las características farmacocinéticas de la exenatida por métodos no comportamentales y se resumieron descriptivamente. Se calcularon los intervalos de confianza 95 % de las diferencias de los cambios de la línea base respecto a la semana 15 de los grupos de 0,8 mg y 2,0 mg de exenatida LAR, al compararse con el grupo placebo LAR, en cuanto a la hemoglobina glucosilada, glucosa en plasma en ayunas y peso corporal. Las diferencias para los intervalos de confianza 95 % sin incluir el cero se consideraron significativos.

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

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

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

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

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

Debe entenderse que la presente invención se ha descrito en detalle a modo de ilustración y ejemplo para familiarizar a otros expertos en la técnica con la invención, sus principios y su aplicación práctica. Las formulaciones y los procesos particulares de la presente invención no se limitan a las descripciones de las realizaciones específicas presentadas, sino que más bien las descripciones y los ejemplos deben verse en cuanto a las reivindicaciones que siguen y sus equivalentes. Si bien algunos de los ejemplos y descripciones anteriores incluyen algunas conclusiones sobre la forma en que puede funcionar la invención, el inventor no pretende estar limitado por esas conclusiones y funciones, sino que las presenta solo como posibles explicaciones.

Debe entenderse adicionalmente que las realizaciones específicas de la presente invención tal como se exponen no pretenden ser exhaustivas o limitativas de la invención, y que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para los expertos en la técnica a la luz de los ejemplos anteriores y descripción detallada. En consecuencia, esta invención pretende abarcar todas las alternativas, modificaciones y variaciones que se encuentran dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Listado de secuencias

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

<120> MÉTODOS PARA TRATAR LA DIABETES Y REDUCCIÓN DEL PESO CORPORAL

<130> 0229WO1

<150> 60/709.604

<151> 19-08-2005

<150> 60/779.216

<151> 03-03-2006

<160> 142

<170> Microsoft Notepad

<210> 1

<211> 39

<212> PRT

<213> *Heloderma horridum*

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDACIÓN

<400> 1

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> *Heloderma suspectum*

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDACIÓN

<400> 2

ES 2 736 184 T3

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

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

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

<400> 3

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

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

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

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

<400> 4

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

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

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

<400> 5

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

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

Pro Arg Pro Pro Ser Ser
35

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

<400> 6

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

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

Pro Arg Pro Pro Ser
35

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

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

<400> 7

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

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

Pro Pro Pro
35

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 8

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<400> 9

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 11

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

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)
 <223> AMIDACIÓN

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<400> 14

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)
<223> Asp o Glu

<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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)

<223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Ala Glu o Asp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Ala o Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Ala o Lys

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Ala o Asn y está opcionalmente amidada

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (30)..(30)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(32)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (33)..(33)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (36)..(38)

ES 2 736 184 T3

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

<400> 15

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Gly Gly Xaa Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
35

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> ser, Gly, Ala o Thr

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Ala, Asp o Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Ala o Thr

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Thr o Ser

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Ser o Thr

<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

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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(17)
 <223> Ala o Glu

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

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

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

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

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

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

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

<220>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<400> 16

Xaa Xaa 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
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

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

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

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

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

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Ala, Leu o pentilglicina

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

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)

<223> Ala, Leu o pentilglicina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(17)

<223> Ala o Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Ala o Val

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Ala o Arg

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Ala o Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Phe o naftilalanina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Ile, Val o terc-butilglicina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Glu o Asp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Ala, Trp o Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Ala o Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Ala o Lys

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Ala o Asn y opcionalmente amidada

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(30)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> Pro, homoprolina, tioprolina N-metilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

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

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

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

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

<400> 17

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Gly Gly Xaa Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
35

<210> 18
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

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

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

<220>

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

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

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Ala, Leu o pentilglicina

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

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

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(17)
<223> Ala o Glu

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

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Phe o naftilalanina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Ile, Val o terc-butilglicina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Ala o Glu o Asp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Ala, Trp o Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Ala o Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Ala o Lys

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Ala o Asn y opcionalmente amidada

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(30)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (31)..(31)

<223> Pro, homoprolina, tioprolina, N-metilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (32)..(33)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (34)..(34)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (35)..(35)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (36)..(38)

<223> Pro, homoprolina, tioprolina, N-metilalanina o ausente y, si está presente, opcionalmente amidada

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (39)..(39)

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

<400> 18

Xaa 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

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> His, Arg, Tyr o imidazopropionilo

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Ser, Gly, Ala o Thr

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Ala, Asp o Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Ala o Thr

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Ala, Phe, Tyr o naftilalanina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Thr o ser

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Ala, Ser o Thr

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Asp o Glu

<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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (15)..(17)
 <223> Ala o Glu

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (21)..(21)
 <223> Ala, Leu o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada

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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (26)..(26)
 <223> Ala o Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys, Asn, Ala o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanonoilo o cicloalquilalcanoilo C1-10 de cadena lineal o ramificada

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys, Asn, Ala o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanonoilo o cicloalquilalcanoilo C1-10 de cadena lineal o ramificada y está opcionalmente amidada

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

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

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

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

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

<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, opcionalmente amidada

<400> 19

Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa
1 . 5 10 15

Xaa Ala Xaa Gly Gly Xaa Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa
35

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val Norleu o 4-imidazopropionilo

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (4)..(4)
 <223> Ala, Norval, Val, Norleu o Gly

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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Ala, Norval, Val, Norleu, Asp o Glu

<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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (14)..(14)

ES 2 736 184 T3

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(17)

<223> Ala o Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> Ala o Val

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Ala o Arg

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (21)..(21)

<223> Ala, Leu o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (22)..(22)

<223> Phe, Tyr o naftilalanina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina o Met

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Ala, Glu o Asp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Ala, Trp, Phe, Tyr o naftilalanina

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (26)..(26)

<223> Ala o Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (27)..(27)

<223> Lys, Asn, Lys-NH-R o Ala donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (28)..(28)

<223> Lys, Asn, Lys-NH-R o Ala donde R es Lys, Arg, alcanóilo o cicloalcanóilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada y está opcionalmente amidada

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(30)

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

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

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

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

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

<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, opcionalmente amidada

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

<400> 20

Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Ala Xaa Gly Gly Xaa Ser
20 25 30

ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Xaa
35

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 736 184 T3

<222> (6)..(6)
<223> Phe, Tyr o naftilalanina

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

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

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

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

<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

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

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

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

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (36)..(38)
<223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> ser, Thr o Tyr y opcionalmente amidada

<400> 21

Xaa Xaa Xaa Gly Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Ser Lys Gln Xaa Glu Glu
 1 5 10
 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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

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

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

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

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

<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

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

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

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

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (27)..(28)
 <223> Lys, Asn o Lys-NH-R donde R es Lys, Arg, alcanilo o cicloalcanoilo C1-C10 de cadena lineal o ramificada

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (36)..(38)
 <223> Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina o N-alquilalanina

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

<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

<210> 23
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 23

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

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

<210> 24
 <211> 28

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<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

<210> 26
 <211> 28
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 26

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

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

<210> 27
 <211> 28
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<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

<210> 28

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> AMIDACIÓN

<400> 28

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

<210> 29

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> AMIDACIÓN

<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

<210> 30

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD_RES
<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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 31

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 32

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

<220>
<221> MOD_RES
<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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 34

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

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 35

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

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<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
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 37

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

<210> 38
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

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

<220>
<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

<210> 39
<211> 28
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 40

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

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 41

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 44

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<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

<210> 47
 <211> 38
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 47

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 49

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 <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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 51

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<210> 53
 <211> 35
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 53

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

<210> 54
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)...(34)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 54

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 57

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

Ser

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>

ES 2 736 184 T3

<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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 59

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

<220>

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 62

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 63

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (29)...(29)
 <223> AMIDACIÓN

<400> 64

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 67

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 69

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 71

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 77

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 78

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 79

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 80

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

ES 2 736 184 T3

<223> AMIDACIÓN

<400> 81

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

<210> 82

<211> 29

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> AMIDACIÓN

<400> 82

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

<210> 83

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

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

<220>

<221> MISC_FEATURE

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

<223> homoprolina

<220>

<221> MISC_FEATURE

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

<223> homoprolina

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> AMIDACIÓN

<400> 83

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 84

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 85

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 86

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 87

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 88

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 89

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 90

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

<220>
 <221> MOD-RES
 <222> (1)...(1)
 <223> 4-imidazolilpropionil-Gly

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 92

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 94

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 95

ES 2 736 184 T3

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 96

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 97

ES 2 736 184 T3

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 98

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 100

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

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 101

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

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

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

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)...(30)

<223> AMIDACIÓN

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)...(27)

<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

<400> 102

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

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)...(30)

<223> AMIDACIÓN

<220>

<221> MOD_RES

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

<210> 104

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> AMIDACIÓN

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)...(27)

<223> Lys-NH (épsilon) octanoílo

ES 2 736 184 T3

<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
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 105

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

<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

<210> 108
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 108

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

<210> 109
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 109

ES 2 736 184 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 Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 110

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 113

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 116

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<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

<210> 118
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<400> 118

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

<210> 119
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 119

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 120

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 121

ES 2 736 184 T3

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 122

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 123

His₁ Gly Glu Gly Thr₅ Phe Thr Ser Asp₁₀ Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 Glu Ala Val Arg₂₀ Leu Xaa Ile Glu Trp₂₅ Leu Lys Asn Gly Gly₃₀ Pro Ser
 Ser Gly Ala₃₅ Pro Pro Pro Ser

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 124

His₁ Gly Glu Gly Thr₅ Phe Thr Ser Asp₁₀ Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu
 Glu Ala Val Arg₂₀ Leu Phe Val Glu Trp₂₅ Leu Lys Asn Gly Gly₃₀ Pro Ser
 Ser Gly Ala₃₅ Pro Pro Pro Ser

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

<400> 125

His₁ Gly Glu Gly Thr₅ Phe Thr Ser Asp₁₀ Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu
 Glu Ala Val Arg₂₀ Leu Phe Val Glu Phe₂₅ Leu Lys Asn Gly Gly₃₀ Pro Ser
 Ser Gly Ala₃₅ Pro Pro Pro Ser

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

<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

<210> 127
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 127

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

<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

<210> 129

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD-RES

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

<223> AMIDACIÓN

<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

<210> 130

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> tioprolina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(38)

<223> tioprolina

<220>

<221> MOD-RES

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

<223> AMIDACIÓN

<400> 130

ES 2 736 184 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 Xaa Ser
20 25 30
Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
35

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 131

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

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 132

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

<400> 133

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

<210> 134
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 134

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

<210> 135
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 135

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

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

<220>
 <223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 136

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

<210> 137

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(38)

<223> N-metilalanina

<220>

<221> MOD-RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDACIÓN

<400> 137

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

<210> 138

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (31)..(31)

<223> N-metilalanina

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)..(38)

<223> N-metilalanina

<220>

<221> MOD-RES

<222> (39)..(39)

<223> AMIDACIÓN

<400> 138

ES 2 736 184 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 Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Xaa Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Xaa Xaa Xaa Ser
35

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

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

<400> 139

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

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

<220>
<223> Análogo de la exendina

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

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

<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

<210> 141

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> 4-Imidazolilpropionilo

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> Lys-NH (épsilon) octanoilo

<220>

<221> MOD-RES

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

<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

<210> 142

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Análogo de la exendina

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> 4-Imidazolilpropionilo

<220>

<221> MOD_RES

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

<223> Lys-NH (épsilon) octanoilo

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

<400> 142

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

REIVINDICACIONES

1. Formulación de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento de diabetes tipo II,
- 5 en la que la formulación comprende microesferas que consisten en el 5 % en peso de exendina-4, el 93 % en peso de poli(ácido D,L-láctico-co-glicólico) 50:50 y el 2 % en peso de sacarosa, y
- 10 en la que dicha formulación se administra a un humano una vez a la semana mediante inyección subcutánea de manera suficiente para alcanzar una concentración media de exendina-4 en estado estacionario de 170 a 290 pg/ml entre la 6ª y la 7ª semana del tratamiento y para mantener esta concentración en la totalidad del periodo de tratamiento.
2. Formulación de liberación sostenida para su uso en un método de tratamiento de diabetes tipo II según la reivindicación 1, en la que se administran 2 mg de las microesferas una vez a la semana.
- 15

Figura 1

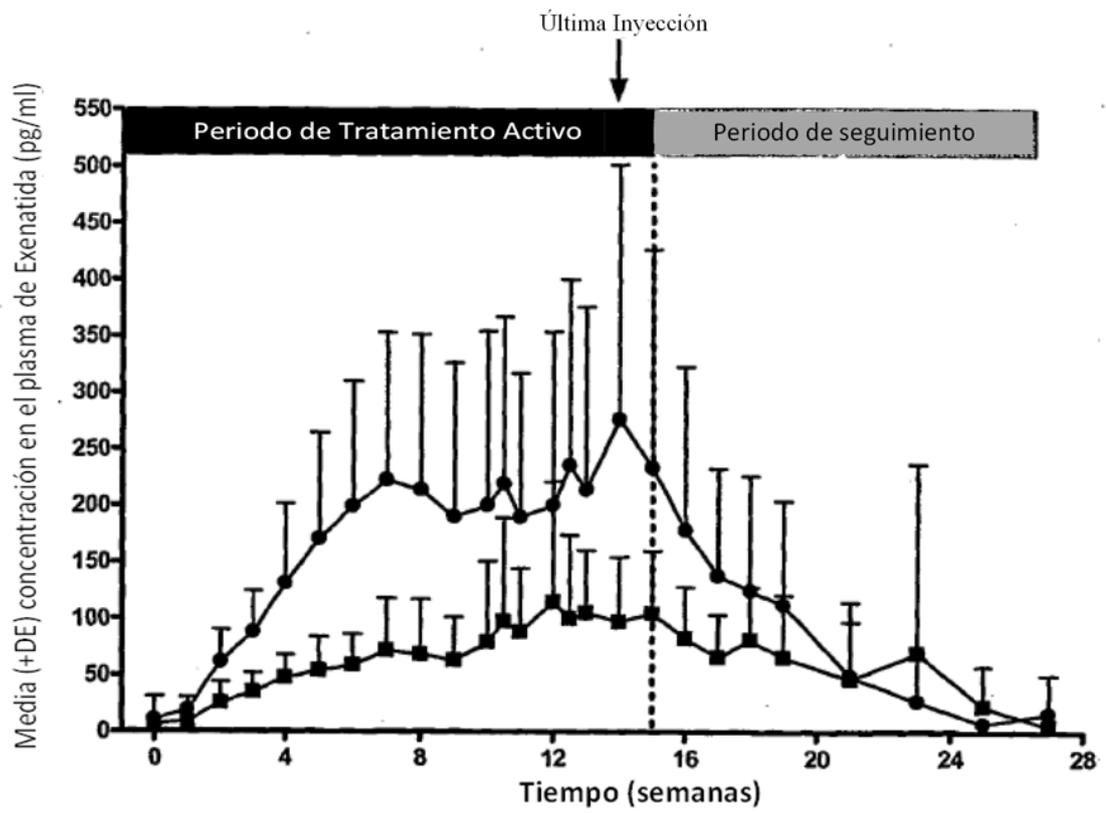


Figura 2A

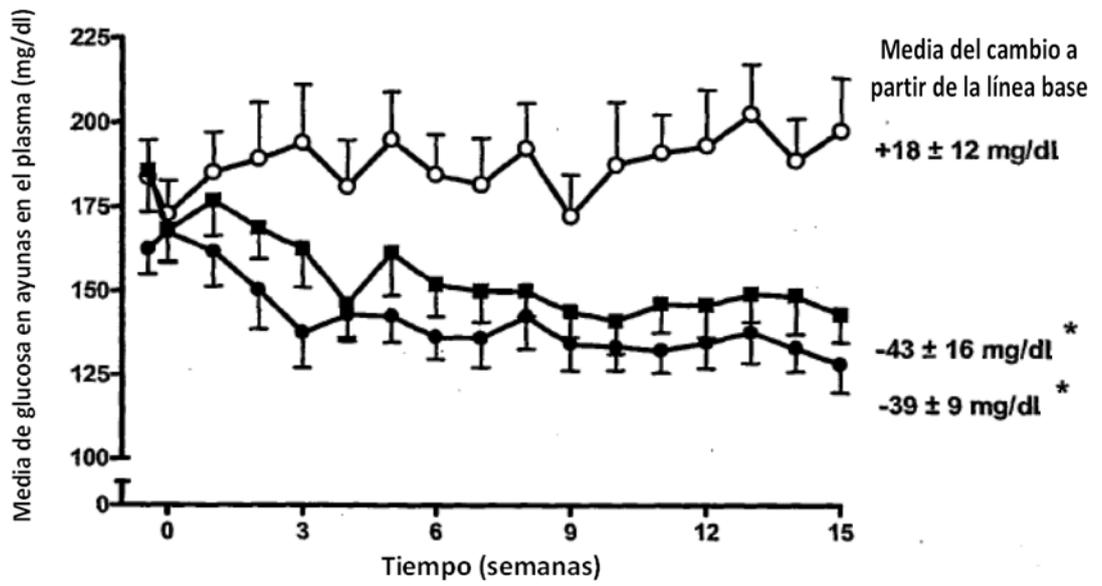
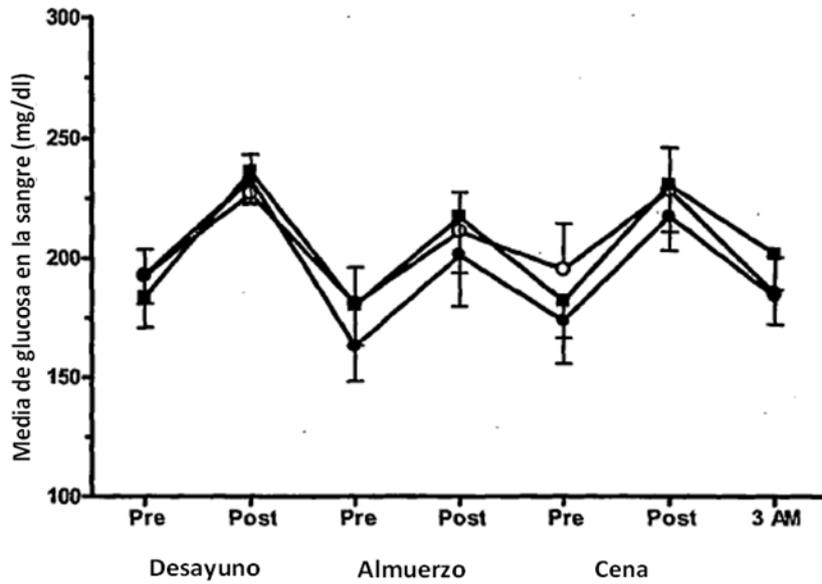


Figura 2B

Línea base (Día-3)



Semana 15

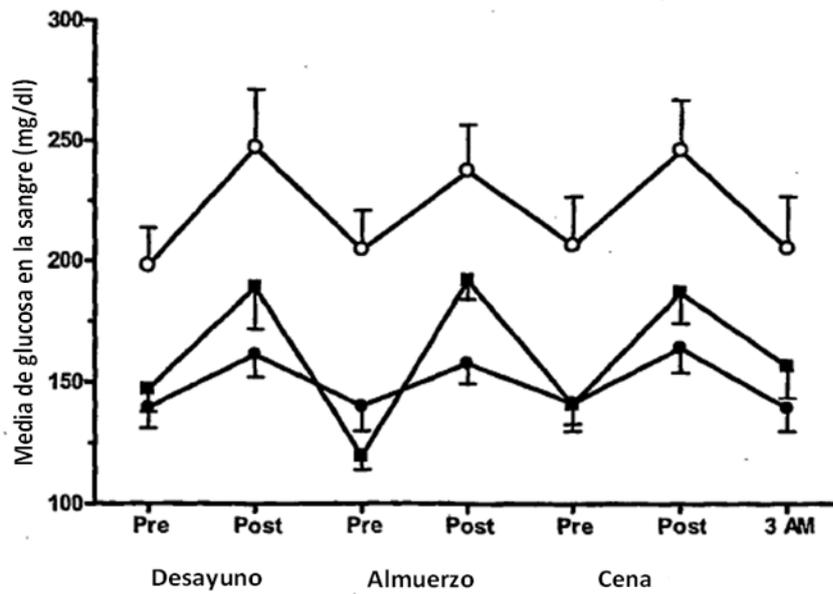


Figura 2C

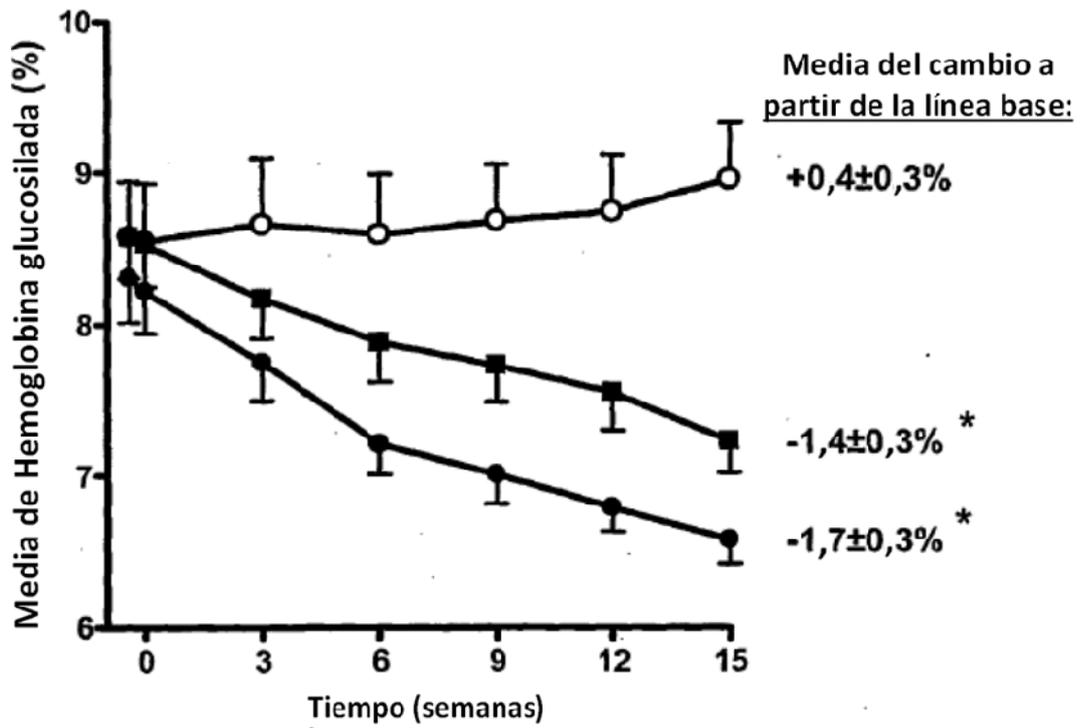


Figura 2D

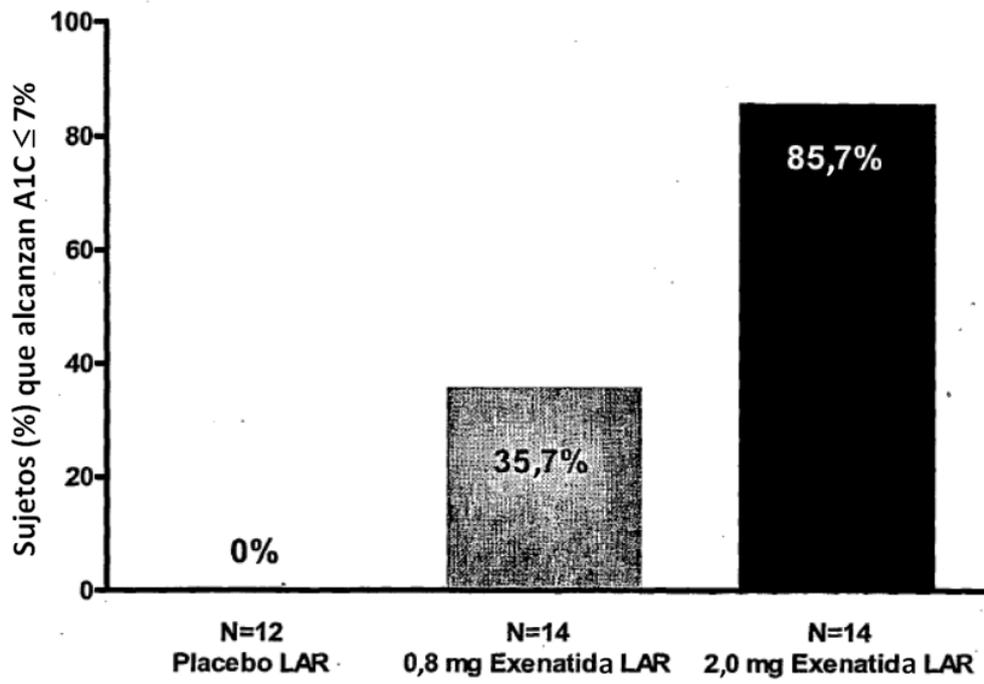


Figura 3

