

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712559-3 A2**

(22) Data de Depósito: 25/05/2007
(43) Data da Publicação: 21/11/2012
(RPI 2185)



(51) *Int.Cl.:*
C07K 14/575
C07K 14/605
A61K 38/22

(54) **Título:** COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

(30) **Prioridade Unionista:** 26/05/2006 US 60/808,810

(73) **Titular(es):** Amylin Pharmaceuticals INC.

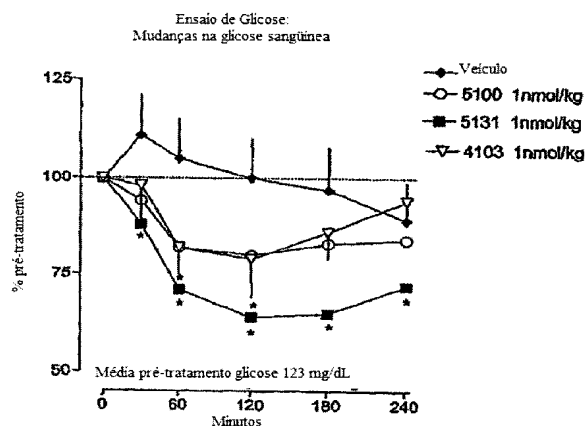
(72) **Inventor(es):** Carolyn M. Jodka, Christopher J. Soares, Diana Y. Lewis, Que Liu, Quing Lin, Samuel Janssen, Soumitra S. Ghosh, Ved Srivastava

(74) **Procurador(es):** Dannemann ,Siemens, Bigler & Ipanema Moreira

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007012499 de 25/05/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/139941 de 06/12/2007

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA. É aqui fornecido o uso de moléculas de GLP-1 ou agonistas ou análogos das mesmas, e o uso de moléculas de exendina ou agonistas ou análogos das mesmas, incluindo seus derivados e fragmentos ativos, para a prevenção ou tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Composições farmacêuticas para uso nos métodos aqui descritos são também reveladas. São ainda fornecidos composições e métodos para o tratamento e/ou prevenção de diabetes melitus, hiperglicemia, resistência à insulina e obesidade, e para a redução da ingestão de comida e supressão de apetite em indivíduos.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA**".

CAMPO DA INVENÇÃO

5 A presente invenção refere-se geralmente, aUso de moléculas de GLP-1 ou os agonistas e análogos das mesmas, e aUso de moléculas de exendina ou os agonistas ou análogos das mesmas, e mais particularmente, aUso de destas moléculas para a prevenção ou tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Composições farmacêuticas para uso nos métodos da
10 invenção também são descritas. A presente invenção ainda refere-se a composições e métodos para o tratamento de diabetes melito, para a prevenção de hiperglicemia e para a redução do consumo alimentar dos pacientes.

ANTECEDENTES

15 A amida glucagon similar ao peptídio-1[7-36] (também referida como GLP-[7-36]NH₂ ou GLP-1) é um produto do gene do proglucagon. Ela é secretada no plasma principalmente dos intestinos e produz uma variedade de efeitos biológicos relacionados à função pancreática e gastrointestinal. Seu parente peptídio, proglucagon (PG), possui numerosos locais de ligação
20 que produzem outros produtos peptídicos dependentes do tecido de origem incluindo glucagon (PG[32-62]) e GLP-1[7-36]NH₂ (PG[78-107]) no pâncreas, e GLP-1[7-37] (PG[78-108]) e GLP-1[7-36]NH₂ (PG[78-107]) nas células L do intestino, onde GLP-1[7-36]NH₂(78-107 PG) é o produto principal.

 GLP-1[7-36]NH₂, ou comumente, apenas "GLP-1", como aqui
25 utilizado, possui um efeito insulínico, estimulando a secreção de insulina das células beta-pancreáticas; o GLP-1 também inibe a secreção de glucagon das células alfa-pancreáticas (Orskov, *et al*, *Diabetes*, 42:658-61, 1993; D'Alessio, *et al*, *J. Clin. Invest.* 97:133-38, 1996). O GLP-1 supostamente inibe o esvaziamento gástrico (Williams B, *et al*, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 81 (1): 327-32, 1996; Wettergen A *et al*, *Dig. Dis. Sci.*, 38 (4): 665-73,
30 1993), e a secreção de ácido gástrico. (Schjoldager BT, *et al*, *Dig. Dis. Sci.*, 34 (5): 703-8, 1989; O'Halloran DJ *et al*, *J. Endocrinol.*, 126 (1): 169-73,

1990; Wettergen A, *et al*, *Dig. Dis. Sci*, 38 (4): 665-73, 1993). Um efeito diurético, antidipsogênico da administração intracerebroventricular do GLP-1 foi relatado, porém, este relato diz que uma injeção periférica, intraperitoneal de GLP-1 não possuiu este efeito. (Tand-Christensen et al., *Am. J. Physiol.*, 271:R848-56, 1996). O GLP-1[7-37], que possui um resíduo adicional de glicina de resíduo em seu término carbóxi, também estimula a secreção de insulina em seres humanos (Orskov et al., *Diabetes*, 42:658-61, 1993). Uma proteína de membrana G receptor adenilato-ciclase-acoplado, que pode ser a responsável pelo efeito insulínico do GLP-1, foi clonada a partir de uma biblioteca de ilhota pancreática de cDNA DNAC de rato (Thorens, B., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA* 89:8641-45, 1992).

Glucagon e peptídeos semelhantes ao glucagon possuem diferentes efeitos cardiovasculares. O glucagon possui efeitos inotrópicos positivos e cronotrópicos, produzem um leve aumento na pressão sanguínea arterial em indivíduos normais, e afetam a circulação sanguínea regional. Uma alta dose de GLP-1 mostrou produzir um aumento moderado na pressão sanguínea sistólica e diastólica, enquanto o GLP-2 não possui efeito sobre esses parâmetros. Uma dose extremamente alta de GLP-1, administrada através da veia jugular, mostrou induzir um aumento na pressão sanguínea sistólica e diastólica e taxa cardíaca. Este efeito é mediado por receptores de GLP-1 no SNC. (Revisado em Barragan, J.M. et al., *Regulatory Peptides*, 67:63-68, 1996).

As exendinas são peptídeos encontrados na saliva do monstro de Gila, um lagarto endógeno do Arizona, e lagarto de barba mexicano. A exendina-3 está presente na saliva do *Heloderma horridum*, e a exendina-4 está presente na saliva do *Heloderma suspectum* (Eng., J., et al., *J. Biol. Chem.*, 265:20259-62, 1990; Eng., J., et al., *J. Biol. Chem.*, 267:7402-05, 1992). As exendinas possuem alguma similaridade de sequência com vários membros da família de peptídeos semelhantes ao glucagon, com a maior identidade, 53%, sendo do GLP-1 (Goke, et al., *J. Biol. Chem.*, 268:19650-55, 1993).

A exendina-4 é um potente agonista do receptor de GLP-1. O

peptídio também estimula a liberação de somatostatina e inibe a liberação gástrica em estômagos isolados (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). A exendina-3 e exendina-4 mostraram ser agonistas do receptor de GLP-1 em estimular a produção de AMPc em, e liberação de amilase de, 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). Uso de atividades insulínótropas da exendina-3 e exendina-4 para o tratamento de diabetes mellitus e a prevenção de hiperglicemia foi proposto (Eng, Patente USA Nº 5,424,286). O US Food and Drug Administration (FDA) dos EUA aprovou a injeção de BYETTA® (exenatida) como terapia adjunta para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que estão tomando metformina, uma sulfoniluréia, ou uma combinação de metformina e uma sulfoniluréia, mas não atingiram controle glicêmico adequado.

Peptídios de exendina truncados como a exendina-[9-39], uma molécula carboxiamidada, e fragmentos 3-39 a 9-39 mostraram ser antagonistas seletivos potentes do GLP-1 (Goke, et al., J. Biol. Chem., 268:19650-55, 1993; Raufman, J. P. et al., J. Biol. Chem., 266:2897-902, 1991; Schepp, et al., Eur. J. Pharmacol., 269:183-91, 1994; Montrose-Rafizadeh, et al., Diabetes, 45(Supl. 2):152A, 1996). A exendina [9-39] bloqueia o GLP-1 endógeno *in vivo*, resultando em secreção reduzida de insulina. Wang et al., J. Clin. Invest., 95:417-21, 1995; D'Alessio, et al., J. Clin. Invest., 97:133-38, 1996). O receptor aparentemente responsável pelo efeito insulínótropo do GLP-1 foi clonado de células de ilhotas pancreáticas de rato (Thorens, B., Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 89:8641-45, 1992). As exendinas e a exendina [9-39] ligam-se ao receptor GLP-1 clonado (receptores GLP-1 de célula pancreática de rato: Fehmann, HC et al., Peptides, 15 (3):453-6, 1994; receptor do GLP-1 humano: Thorens, B., et al., Diabetes 42 (11):1678-82, 1993). Em células transfectadas com o receptor de GLP-1 clonado, a exendina-4 é um antagonista, isto é, ele bloqueia as ações estimulatórias da exendina-4 e GLP-1. Id.

A exendina [9-39] também atua como um antagonista de exendinas de comprimento total, inibindo a estimulação de células acinares pancreáticas por exendina-3 e exendina-4 (Raufman, et. al, J. Biol. Chem., 266:2897-902, 1991; Raufman et al., J. Biol. Chem., 266:21432-37, 1992). A exendina [9-39] inibe o estímulo de níveis de insulina plasmática pela exendina-4, e inibe o estímulo de liberação de somatostatina e atividades de inibição de liberação de gastrina da exendina-4 e GLP-1 (Kolligs, F., et al., Diabetes, 44:16-19, 1995; Eissele et al., Life Sciences, 55:629-34, 1994). A exendina-4, administrada através da veia jugular, reputadamente induz um aumento da pressão sanguínea arterial sistólica, diastólica e média, e na taxa cardíaca (Barragan, et al., Regulatory Peptides, 67:63-68, 1996).

A insuficiência cardíaca congestiva ("CHF") é uma das causas mais comuns de mortes e deficiências em nações industrializadas e possui uma taxa de mortalidade de cerca de 50% em cinco anos (Goodman e Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed. McGraw Hill, N.Y., p. 809-838). A insuficiência cardíaca congestiva pode ser causada pela ocorrência de um evento de índice, como infarto do miocárdio ou pode ser secundária a outras causas, como hipertensão, doença cardíaca isquêmica, malformações cardíacas como doença valvular, ou exposição a compostos cardiotóxicos como antibióticos com antracilina. Sem estar limitando-se à teoria, relatou-se que a carga de trabalho aumentada que resulta da alta pressão sanguínea ou a perda de tecido contrátil induz à hipertrofia dos cardiomiócitos compensatórios e espessamento da parede ventricular esquerda, assim inibindo a contratilidade e mantendo função cardíaca. Porém, com o tempo, a câmara ventricular esquerda se dilata, a função sistólica e diastólica se deteriora, os cardiomiócitos passam por morte celular apoptótica, e a função do miocárdio progressivamente se deteriora.

A insuficiência cardíaca congestiva pode se desenvolver lentamente. O declínio inicial na capacidade de bombeamento pode não ser imediatamente notado devido à ativação de um ou mais mecanismos compensatórios. Além disso, a progressão da ICC parece ser independente do estado hemodinâmico do paciente. Portanto, as mudanças nocivas causadas

pela doença podem estar presentes e em andamento enquanto o paciente permanece assintomático. De fato, os mecanismos compensatórios que mantêm a função cardiovascular normal durante as primeiras fases da ICC podem na verdade contribuir para a progressão da doença, por exemplo, exercendo efeitos deletérios no coração e na circulação.

O miocárdio predominantemente usa ácidos graxos livres como sua maior fonte de energia. Porém, a glicose permanece a fonte mais eficiente de produção de ATP miocárdico em situações de isquemia miocárdica ou ferimentos devido à relativa economia de consumo de O_2 . Um grande problema na insuficiência cardíaca congestiva é a hiperglicemia por estresse e resistência à insulina. Como resultado de uma combinação de altos níveis circulantes de ácidos graxos livres e consumo reduzido de glicose, há uma mudança para a oxidação por ácidos graxos, depleção do ciclo de Krebs e diminuição da oxidação de glicose. Estas mudanças levam ultimamente a níveis reduzidos de fosfato de creatinina, perda de reserva energética e baixa eficiência de utilização de energia.

Os agentes atualmente usados para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva incluem inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACE), beta-bloqueadores, compostos que induzem efeitos inotrópicos (por exemplo, aumento da força de contração do coração) e compostos que aumentam o fluxo de urina, ou diuréticos. Entre outras desvantagens associadas com o uso desses agentes para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, esses agentes não abordam os problemas associados com a hiperglicemia e resistência à insulina por estresse adequadamente.

Os diuréticos possuem várias propriedades que os tornam agentes subotimizados para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Uma dificuldade encontrada com muitos diuréticos como tiazidas, diuréticos de loop, inibidores da anidrase carbônica, e diuréticos osmóticos, e embora possam ser empregados para aumentar a excreção de sódio, também resultam em um aumento da perda de potássio urinário. Exemplos de efeitos da perda de potássio incluem fraqueza muscular, paralisia (incluindo paralisia dos músculos respiratórios), anormalidades eletrocardiográficas, disritmia

cardíaca, e parada cardíaca. Outra dificuldade encontrada com alguns diuréticos é sua taxa lenta de ação, que não condiz com seu uso em uma emergência.

Agentes inotrópicos atualmente em uso clínico incluem digitalis, 5
aminas simpatomiméticas e amrinona (Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th edition, 1991, McGraw Hill, N.Y., p. 894-899). A digotoxina, um glicosídeo cardíaco, é uma terapia antiga mas eficaz para insuficiência cardíaca, foi inicialmente derivado da folha de dedaleira, Digitalis purpúrea e Digitalis lanata. Os glicosídeos cardíacos são inibidores altamente seletivos 10
e potentes do transporte ativo de íons de sódio e potássio através das membranas celulares (Goodman e Gilman, supra). Os glicosídeos cardíacos relativamente aumentam a velocidade do encurtamento do músculo cardíaco, resultando em uma melhora da função ventricular; este efeito parece ser devido a um aumento da disponibilidade durante a sístole de Ca^{2+} citosólico 15
para interagir com proteínas contráteis no aumento da velocidade e extensão de encurtamento de sarcômeros (Goodman e Gilman, supra).

A digotoxina e glicosídeos cardíacos relacionados (por exemplo, a digitoxina) possuem durações úteis da ação devido à sua excreção, principalmente através dos rins, resulta em $t_{1/2}$ plasmático de 1.5-5 dias. Mas o 20
índice terapêutico desses fármacos é muito baixo com a taxa de dose minimamente efetiva:letal estando entre 5:1 e 10:1. A perda de potássio urinário devido a uso de tiazida e diuréticos de alça pode aumentar seriamente os perigos da intoxicação por digitalis, incluindo suscetibilidade a arritmia cardíaca, e diuréticos que poupam potássio são freqüentemente necessários. A 25
eliminação lenta de glicosídeos cardíacos pode prolongar o período de risco durante a intoxicação por digitalis, que ocorre em 20% de pacientes hospitalares que usam estes fármacos. A absorção e início da ação para todos os glicosídeos cardíacos exceto a ouabaína são de certa forma prolongadas, e isso pode ser uma desvantagem em condições de emergência cardíaca.

30 As aminas simpatomiméticas, que geralmente incluem a epinefrina, isoproterenol, dopamina e dobutamina, podem ser úteis em um ajuste agudo para estimular a contratilidade miocárdica, mas normalmente reque-

rem infusão intravenosa constante e monitoramento intensivo constante do paciente. Elas tipicamente perdem sua eficácia após 8 horas, aparentemente devido à regulação menor do receptor.

Assim, há a necessidade de agentes melhores para o tratamento
5 de insuficiência cardíaca congestiva. Tais métodos, e compostos e composições que são, portanto, úteis, foram inventados e são aqui descritos e reivindicados.

Uso de GLP-1, exendinas, ou agonistas de exendina ou GLP-1 para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva foi proposto. Vide, por
10 exemplo, Patente US 6,703,359, arquivada em 5 de fevereiro de 1999, que possui propriedade comum com a presente invenção e é aqui incorporada por referência. Estudos recentes demonstraram que o tratamento agudo com GLP-1 (infusão de 48-72 horas) pode melhorar a função cardíaca em seres humanos e animais pós-infarto, melhorando a utilização de glicose miocárdica.
15 (Ver, por exemplo, Nikolaidis, L.A. et al., Circulation, 110:955-961, 2004; Bose, A.K. et al., Diabetesm 54:146-151, 2005). Porém, a eficácia de tratamento a longo prazo ou crônico com GLP-1 ou exenatida na função cardíaca e remodelamento na insuficiência cardíaca congestiva era previamente desconhecida. O presente O presente pedido de patente refere-se à descoberta
20 surpreendente deste tratamento, e em particular se o tratamento crônico, com GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de GLP-1 ou exendina pode melhorar a função cardíaca, atenuar o remodelamento cardíaco e melhorar a capacidade de exercícios em um modelo animal com insuficiência cardíaca congestiva. O tratamento crônico com GLP-1, uma exendina, ou
25 um agonista de GLP-1 ou exendina também melhora o desempenho em exercícios e a sensibilidade à insulina. A administração crônica de GLP-1 ou incretina miméticos representa uma potencialmente nova abordagem terapêutica para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

Os compostos e composições descritos aqui são úteis também
30 na redução de consumo alimentar e tratamento da obesidade. As exendinas mostraram inibir o esvaziamento gástrico (aplicação de patente US Nº de Série. 08/694,954, arquivado em 8 de agosto de 1996, que possui proprie-

dade comum com a presente invenção e é aqui incorporada por referência). A exendina [9-39] foi usada para investigar a relevância fisiológica da GLP-1 central no controle do consumo alimentar (Turton, M.D. et al., Nature, 379:69-72, 1996; Bhasvar, S. P. Soc. Neurosci. Abstr. 21:460 (188.8), 1995).

- 5 A administração de exendinas e análogos da exendina também mostrou possuir propriedade em comum com a presente invenção e é aqui incorporada por referência).

A obesidade, excesso de tecido adiposo, está se tornando cada vez mais prevalente em sociedades desenvolvidas. Por exemplo, aproxima-

10 damente 30% dos adultos nos Estados Unidos foram estimados em estarem 20 por cento acima do peso corporal desejado – uma medida aceitável de obesidade suficiente para impactar risco de saúde (Harrison's Principles of Internal Medicine 12th edition, McGraw Hill, Inc. (1991) p. 411). A patogêne-

15 se da obesidade acredita-se ser multifatorial mas o problema básico é que em pacientes obesos o consumo alimentar e gasto energético não entram em equilíbrio até que haja excesso de tecido adiposo. As tentativas de redu-

zir o consumo alimentar, ou a hipernutrição, são infrutíferas a meio termo porque a perda de peso induzida por resultados dietéticos aumenta o apetite e diminui o gasto energético (Leibel et al., (1995), New England Journal of

20 Medicine, 322:621-628). A intensidade de exercícios físicos necessários para gastar energia suficiente para perder massa adiposa materialmente é muita para a maioria das pessoas suportarem com frequência. Assim, a obesi-

dade é atualmente uma doença pobremente tratada, crônica, essencialmen-

te intratável e metabólica. Não apenas a própria obesidade é creditada como

25 indesejável por motivos cosméticos, mas também acarreta em comorbidades de risco sério, como diabetes tipo 2, artrite degenerativa, e incidência aumentada de complicações cirúrgicas envolvendo anestesia geral. O sobrepeso e a obesidade estão associados com numerosas complicações cardíacas, e morte súbita. A obesidade devido à hipernutrição é também um

30 fator de risco para o grupo de condições chamadas de síndrome da resistência à insulina, ou "síndrome X". Na síndrome X, relatou-se que há uma ligação entre a resistência à insulina e a hipertensão. (Watson N. e Sandler

M., Curr. Med. Res. Opin., 12(6):374-378 (1991); Kodama J. et al., Diabetes Care, 13(11):1109-1111 (1990); Lithell et al., J. Cardiovasc. Pharmacol., 15 Supl. 5:S46-S52 (1990)).

Nos poucos pacientes que tiveram sucesso em perder peso, em
 5 cerca de 10 por cento do peso corporal, pode haver melhora significativa em
 condições co-mórbidas, mais especialmente diabetes tipo 2 na qual a dieta e
 a perda de peso são a modalidade terapêutica primária, sendo relativamente
 ineficientes em muitos pacientes pelos motivos alegados acima. A redução
 do consumo alimentar em pacientes obesos diminuiria o nível de glicose
 10 plasmática, o nível de lipídios plasmáticos, e o risco cardíaco nesses pacien-
 tes. A hipernutrição também é o resultado de, e a causa psicológica de, mui-
 tas doenças alimentares. A redução do consumo alimentar também seria
 benéfica no tratamento de tais distúrbios.

Assim, pode-se estimar que meios eficientes de reduzir o con-
 15 sumo alimentar são um grande desafio e Método superior de tratamento e
 seriam de grande utilidade. Tais métodos, e compostos e composições que
 são úteis, foram inventados e estão aqui descritos e reivindicados. Ainda,
 devido ao sobrepeso e a obesidade serem fatores de risco para doenças
 cardíacas, os métodos aqui descritos para o tratamento da obesidade e re-
 20 dução do consumo alimentar também podem retardar o início ou reduzir a
 severidade da insuficiência cardíaca congestiva ou outra doença cardíaca
 que é secundária à obesidade e sobrepeso.

SUMÁRIO

Aqui fornecido está Uso de moléculas de GLP-1 ou seus agonis-
 25 tas e análogos, e Uso de moléculas de exendina ou seus agonistas e análo-
 gos, incluindo seus derivados e fragmentos ativos, para a prevenção ou tra-
 tamento de insuficiência cardíaca congestiva. As composições farmacêuticas
 para uso nos métodos aqui descritos também são descritos. Ainda forneci-
 das estão as composições e métodos para o tratamento e/ou prevenção da
 30 diabetes mellitus, hiperglicemia, resistência à insulina e obesidade, e para a
 redução do consumo alimentar e supressão do apetite dos pacientes.

O GLP-1, exendinas, e agonistas e análogos de GLP-1 ou exen-

dinas da presente aplicação incluem aqueles mostrados na tabela 1 (SEQ ID N^{os} 1-99, respectivamente em ordem de aparição).

Uma modalidade fornece um polipeptídeo compreendendo a sequência de aminoácidos HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLQGGPSKEI-
 5 IS-OH (SEQ ID NO: 27), ou sua forma amida C-terminal(-NH₂). Os polipeptídios aqui podem opcionalmente conter uma amida C-terminal, que é denotada como "-NH₂". Esta amida terminal pode ser incluída durante a síntese química do peptídeo, adicionada *in vivo* ou adicionada pós-síntese via meios químicos ou enzimáticos. Em outra personificação, é fornecido um peptídeo
 10 compreendendo a sequência de aminoácidos HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSKEIIS-OH (SEQ ID NO:60).

Outras personificações relacionam-se a análogos de GLP-1 ou análogos de exendina compreendendo uma ou mais substituições com um aminoácido modificado compreendendo uma cadeia lateral C1-C20 alquil
 15 (por exemplo, uma cadeia de octila). Uma personificação relaciona-se a análogos de GLP-1 e análogos de exendina compreendendo um resíduo de octilglicina na posição do aminoácido 14.

Em uma personificação é fornecido um peptídeo compreendendo a sequência de aminoácidos HGEGTFTSDLSKQ[OctG]
 20 EEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 100).

Em ainda outra personificação, é fornecido um polipeptídeo compreendendo a sequência de aminoácidos HGEGTFTSDLSKQEEEEAVRLFIEWLKQGGPSS[OctG]APPPS (SEQ ID NO: 48).

Em uma personificação, Método para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma
 25 exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos
 30 peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na tabela 1. Em um aspecto, o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 é cronicamente administrado. Em outra personificação, o método

compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Em um aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é cronicamente administrado. Em outro aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é administrado de forma aguda.

Em outra personificação, Método para a prevenção da insuficiência cardíaca congestiva é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para a prevenção de insuficiência cardíaca congestiva. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1. Em um aspecto, o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 é cronicamente administrado. Em outra personificação, o método compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina para prevenir a insuficiência cardíaca congestiva. Em um aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é cronicamente administrado. Em outro aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é administrado de forma aguda.

Em outra personificação, Método para a melhora da função cardíaca associada com insuficiência cardíaca congestiva é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1. Em um aspecto, o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 é cronicamente administrado. Em outra personificação, o método compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou ago-

nista da exendina para a melhora da função cardíaca associada com insuficiência cardíaca congestiva. Em um aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é cronicamente administrado. Em outro aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é administrado de forma aguda.

Em outra personificação, Método para atenuar o remodelamento cardíaco é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para atenuar o remodelamento cardíaco. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1. Em um aspecto, o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 é cronicamente administrado. Em outra personificação, o método compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina eficiente para atenuar o remodelamento cardíaco. Em um aspecto, o remodelamento cardíaco ocorre no diagnóstico, ou após o início da insuficiência cardíaca congestiva. Em outro aspecto, o remodelamento cardíaco está associado com a insuficiência cardíaca congestiva. Em ainda outro aspecto, o remodelamento cardíaco ocorre após o infarto do miocárdio. Em um aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é cronicamente administrado. Em outro aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é administrado de forma aguda.

Em outra personificação, Método para limitar o tamanho do infarto é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para limitar o tamanho do infarto. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1. Em um aspecto, o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 é cronicamente administrado. Em outra per-

sonificação, o método compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina para limitar o tamanho do infarto. Em um aspecto, o paciente com necessidades teve ou está tendo um infarto do miocárdio. Em outro aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é cronicamente administrado.

Em outra personificação, Método para atenuar a resistência à insulina associada com insuficiência cardíaca congestiva é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para atenuar a resistência à insulina associada com insuficiência cardíaca congestiva. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1. Em um aspecto, o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 é cronicamente administrado. Em outra personificação, o método compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina para atenuar a resistência à insulina associada com insuficiência cardíaca congestiva. Em um aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é cronicamente administrado. Em outro aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é administrado de forma aguda.

Em outra personificação, Método para melhorar a capacidade de exercícios em um paciente com insuficiência cardíaca congestiva é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para melhorar a capacidade de exercícios. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1. Em um aspecto, o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 é cronicamente administrado. Em outra per-

sonificação, o método compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina para melhorar a capacidade de exercícios. Em um aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é cronicamente administrado. Em outro aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é administrado de forma aguda.

Em outra personificação, Método para tratamento da diabetes mellitus é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para tratamento da diabetes mellitus. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1.

Em outra personificação, Método para tratamento da resistência à insulina é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para tratamento da resistência à insulina. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1.

Em outra concretização, Método para tratar hiperglicemia pós-prandial é fornecido. O método geralmente compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo, uma quantidade de um agonista ou análogo de GLP-1 ou agonista ou análogo de exendina eficaz para tratar a hiperglicemia pós-prandial. Em uma concretização, a GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de GLP-1 ou exendina é qualquer dos novos peptídeos aqui descritos, por exemplo aqueles apresentados na tabela 1.

Em outra concretização, Método para redução de glicose sanguínea é fornecido. O método geralmente compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo, uma quantidade de um agonista ou análogo de GLP-1 ou agonista ou análogo de exendina eficaz para reduzir a glicose sanguínea. Em uma concretização, a GLP-1, exendina ou agonista ou aná-

logo de GLP-1 ou exendina é qualquer dos novos peptídeos aqui revelados, por exemplo aqueles apresentados na tabela 1.

5 Em outra concretização, Método para estimular a liberação de insulina é fornecido. O método geralmente compreende administrar ao indivíduo em necessidade do mesmo, uma quantidade de um agonista ou análogo de GLP-1 ou agonista ou análogo de exendina eficaz para estimular a liberação de insulina. Em uma concretização, a GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de GLP-1 ou exendina é qualquer dos novos peptídeos aqui revelados, por exemplo aqueles apresentados na tabela 1.

10 Em outra concretização, Método para reduzir a ingestão de comida em um indivíduo que deseja ou necessita reduzir a ingestão de comida é fornecido. O método geralmente compreende administrar periféricamente ao indivíduo uma quantidade de um agonista ou análogo de GLP-1 ou agonista ou análogo de exendina eficaz para reduzir a ingestão de comida. Em
15 uma concretização, a GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de GLP-1 ou exendina é qualquer dos novos peptídeos aqui revelados, por exemplo aqueles apresentados na tabela 1.

20 Em outra concretização, Método para reduzir o apetite em um indivíduo que deseja ou necessita reduzir o apetite é fornecido. O método geralmente compreende administrar periféricamente ao indivíduo uma quantidade de um agonista ou análogo de GLP-1 ou agonista ou análogo de exendina eficaz para reduzir o apetite. Em uma concretização, a GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de GLP-1 ou exendina é qualquer dos novos peptídeos aqui revelados, por exemplo aqueles apresentados na tabela 1.

25 Em outra personificação, Método para reduzir o consumo alimentar em um paciente com desejo ou necessidade de reduzir o peso corporal é fornecido. O método geralmente compreende administrar periféricamente a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para
30 reduzir o peso corporal. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1.

Em outra personificação, Método para tratamento da obesidade é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para tratamento da obesidade. Em
5 uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1.

Em outra personificação, Método para tratamento da doença cardíaca relacionada à obesidade é fornecido. O método geralmente com-
10 preende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para tratamento da doença cardíaca relacionada à obesidade. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles
15 contidos na Tabela 1. Em um aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1 ou análogo ou agonista da exendina é cronicamente administrado.

Em outra personificação, Método para tratamento da insuficiência cardíaca relacionada à obesidade é fornecido. O método geralmente compreende administrar a um paciente em necessidade uma quantidade de
20 GLP-1, uma exendina, ou um agonista ou análogo de exendina ou GLP-1 eficaz para tratamento da insuficiência cardíaca relacionada à obesidade. Em uma personificação o GLP-1, exendina ou agonista ou análogo de exendina é qualquer um dos peptídeos novos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1. Em um aspecto, o análogo ou agonista de GLP-1
25 ou análogo ou agonista da exendina é cronicamente administrado.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

As Figs. 1 (A-B) são representações gráficas da resposta dos níveis de glicose no sangue para a injeção intraperitoneal de agonistas da exendina. Os pontos representam o desvio padrão-médio.

30 As Figs. 2 (A-C) são representações gráficas da resposta das funções cardíacas sistólica e diastólica após uma insuficiência cardíaca congestiva induzida por um infarto do miocárdio (MI) ao tratamento crônico com

GLP-1 ou um agonista da exendina. A razão (E/A) do pico da razão das ondas de preenchimento iniciais (E) vs finais (A) e o volume atrial esquerdo (LAV) representam a função cardíaca diastólica; a fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) representa a função cardíaca sistólica.

5 As Figs. 3 (A-B) são representações gráficas da resposta do tamanho da câmara ventricular esquerda após uma CNF induzida por IM ao tratamento crônico com GLP-1 ou um agonista da exendina. O tamanho da câmara ventricular esquerda é representado pela dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo (LVEDD) e dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo (LVESD).

10 As Figs. 4 (A-C) são representações gráficas da resposta da insulina plasmática em jejum e níveis de glicose e resistência à insulina após ICC induzida por MI ao tratamento crônico com GLP-1 ou um agonista da exendina. O modelo de avaliação da homeostase (HOMA) é um grande índice para a resistência à insulina.

15 As Figs. 5 (A-C) são representações gráficas da resposta da capacidade de exercícios e eficiência após ICC induzida por MI ao tratamento crônico com GLP-1 ou um agonista da exendina.

20 As Figs. 6 (A-C) são representações gráficas da resposta da capacidade de exercícios ao pico da taxa de lactato, e lactato plasmático de base, após ICC induzida por MI ao tratamento crônico com GLP-1 ou um agonista da exendina.

25 As Figs. 7 (A-B) são representações gráficas da resposta da função diastólica após ICC induzida por MI ao tratamento crônico com GLP-1, captopril, ou terapia de combinação com GLP-1 e captopril. A taxa E/A é uma medida da função diastólica cardíaca.

30 As Figs. 8 (A-b) são representações gráficas da resposta da contratilidade cardíaca após ICC induzida por MI ao tratamento crônico com GLP-1, captopril, ou terapia de combinação com GLP-1 e captopril. A porcentagem de encurtamento fracionário é uma medida da contratilidade cardíaca.

 As Figs. 9 (A-D) são representações gráficas da resposta do ta-

manho da câmara do ventrículo esquerdo após ICC induzida por MI ao tratamento crônico com GLP-1 ou captopril, ou terapia de combinação com GLP-1 e captopril. O tamanho da câmara ventricular esquerda é representado pela dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo (LVEDD) e dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo (LVESD).

As Figs. 10 (A-B) são representações gráficas da resposta do tamanho da capacidade de exercícios e eficiência após ICC induzida por MI ao tratamento crônico com GLP-1 ou captopril, ou terapia de combinação com GLP-1 e captopril.

As Figs. 11 (A-B) são representações gráficas da resposta da capacidade de exercícios ao pico da taxa de lactato, e lactato plasmático de base após ICC induzida por MI ao tratamento crônico com GLP-1 ou captopril, ou terapia de combinação com GLP-1 e captopril.

As Figs. 12 (A-B) são representações gráficas da resposta da função cardíaca e resistência à insulina após ICC induzida por MI ao tratamento com agonistas da exendina.

DESCRIÇÃO DETALHADA

As moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, e moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, incluindo seus derivados e fragmentos ativos aqui fornecidos são úteis em vista de suas propriedades farmacológicas. Moléculas particulares de GLP-1 ou seus agonistas e análogos são mostradas na Tabela 1. A atividade como GLP-1 ou análogos ou agonistas de exendina pode ser indicada pela atividade nos ensaios descritos abaixo. Por exemplo, os efeitos da GLP-1 ou agonistas ou análogos da exendina 1 na diminuição da glicose e redução do consumo alimentar podem ser identificados, avaliados, ou classificados, usando os métodos descritos nos exemplos abaixo, ou outros métodos conhecidos. Na Tabela 1, os asteriscos duplos “**” indicam o teste usando GLP-1 CICLASE (6-23).

Cmpd	SEQ ID NO. SEQUÊNCIA (forma amida ou ácida como testada)	RBA GLP (RIN) IC50 (nM)	CLP SE/GIP/CT (RIN) EC50 (nM)	DIMINUIÇÃO AUC240 @ 2 nmol/kg	GLU A 60 min	CONSUMO ALIMENTAR	CONSUMO ALIMENTAR Dose
3521	1 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGR-NH2	0.034	0.162	-9% @ 80nmol/kg	-27%	1 mg/kg	
3922	2 HEGGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH2	0.5	0.2	-22%	0.2	ED50nmol/kg	
4103	3 HEGGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH2	0.6	0.3	-13% @ 1nmol/kg, -11 a -25% @ 2nmol/kg	2	ED50nmol/kg	
4016	4 HGDGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH2	0.65	0.54		1	ED50nmol/kg	
4596	5 HEGGTFTSELSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH2	0.98	1000				
4597	6 HEGGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLQGGPSSGAPPPS-NH2	0.78	0.18				
4784	7 HEGGTFTSDLSKQAEAAVRLFIEWLQGGPSSGAPPPS-NH2	0.91	0.49		-34%		
4792	8 HEGGTFTSDLSKQIEEEAVRLFIEWLQGGPSSGAPPPS-NH2	0.67	0.74				
4793	9 HEGGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLQGGPSSGAPPPS-NH2	0.6	0.27		-51%	10 nmol/kg	
4855	10 HEGGTFTTDLKQLEEEAVRLFIEWLQGGPSSGAPPPS-NH2	1.1	0.6		-46%	10 nmol/kg	

Cmpd	SEQ ID NO. SEQUÊNCIA (forma amida ou ácida como testada)	RBA GLP (RIN) IC50 (nM)	CLP SE/GIP/CT (RIN) EC50 (nM)	DIMINUIÇÃO AUC240 @ 2 nmol/kg	GLU	CONSUMO ALIMENTAR A 60 min	CONSUMO ALIMENTAR Dose
4856	11 HGE GTFTSDFSKQL EEEAVRL FIEWL KGGPSSGAPPPS-NH2	0,52	0,2			-52%	10 nmol/kg
4958	12 HGE GTFTSDLSKQL EEEAVRL FIEWL KGGPSSGAPPPS-NH2 [D(OMe)]	0,27	0,18			-36%	10 nmol/kg
4959	13 HGE GTFTSDLSKQAE EEEAVRL FIEWL KNGGPSSGAPPPS-NH2 [D(OMe)]	0,83	6,9				
5084	14 HGE GTFTSDLSKQL EEEAVRL FIEWL KGGPSSGFP PPS-NH2	2,5	0,76				
5272	15 HGE GTFTSDLSKQME EEEAVRL FIEWL KNGGPSSGFP PPS-NH2	0,46	0,107	-21%			
5085	16 HGE GTFTSEL SKQME EEEAVRL FIEWL KGGPSSGL P PPS-NH2	5,5	2,04				
5086	17 HGE GTFTSDLSKQME EEEAVRL FIEWL KGGPSSGFP PPS-NH2	1,9	0,66/0,16	-1%		-77%	10 nmol/kg
5087	18 HGE GTFTSDLSKQAE EEEAVRL FIEWL KGGPSSGT P PPS-NH2	6,5	3,53				
5088	19 HGE GTFTSDLSKQIE EEEAVRL FIEWL KGGPSSGV P PPS-NH2	3	1,03				
5194	20 HGE GTFTSDLSKQL EEEAVRL FIEWL KGGPSSGR P PPS-NH2	0,28	0,1				
5112	21 HGE GTFTDLSKQL EEEAVRL FIEWL KGGPSSGK P PPS-NH2	1,1	0,48/0,09**	-2% @ 1nmol/kg		-41%	10 nmol/kg

Cmpd	SEQ ID NO. SEQÜÊNCIA (forma amida ou ácida como testada)	RBA GLP (RIN) IC50 (nM)	CLP SE/GIP/CT (RIN) EC50 (nM)	CICLA-	DIMINUIÇÃO AUC240 @ 2 nmol/kg	CONSUMO ALIMENTAR A 60 min	CONSUMO ALIMENTAR Dose
5090	22 HGEFTFTSNLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	0,83	3,34				
5091	23 HGEFTFTSDKSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	0,93	0,32		-12% @ 1nmol/kg	-31%	10 nmol/kg
5092	24 HGEFTFTSDWSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	0,97	0,25		-1% @ 1nmol/kg	-47%	10 nmol/kg
5096	25 HGEFTFTSDESKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	8,5	1,52				
5099	26 HGEFTFTSDVTQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	5	1,29				
5100	27 HGEFTFTSDLSKQLEEEKAAKEFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	1,8	0,89/0,09/0,49		-16% @ 1nmol/kg	-66%	10 nmol/kg
5102	28 HGEFTFTSDLSKQLEEKAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	0,45	0,42/0,24		-11%	-53%	10 nmol/kg
5452	29 HGEFTFTSDLSKQLEEKAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH2		0,062			-46%	10 nmol/kg
5128	30 HGEFTYNDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	1,4	0,72/0,18		-10% @ 1nmol/kg		
5129	31 HGEFTFTSDVTEYLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	3	1,09				
5130	32 HGEFTYNDVTEYLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	2,6	0,89/0,0544**		-22%		
5271	33 HGEFTYNDVTEYLEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS-NH2	1,5	0,138		-17%		
5182	34 HGEFTYNDVSSYLEEEAARLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	1,5	0,24		-16%		

Cmpd	SEQ ID NO. SEQUÊNCIA (forma amida ou ácida como testada)	RBA GLP (RIN) IC50 (nM)	CLP SE/GIP/CT (RIN) (nM)	CICLA- EC50 (nM)	DIMINUIÇÃO AUC240 @ 2 nmol/kg	GLU	CONSUMO ALIMENTAR A 60 min	CONSUMO ALIMENTAR Dose
5183	35 HGE GTYNDVSSYLEGQAARLFIEWL_QGGPSSGAPPPS-NH2	0,31	0,21					
5195	36 HGE GTFTSDL SKQLEERAVRLFIEWL KQGGPSSGAPPPS-NH2	0,14	0,1					
5196	37 HGE GTFTSDL SKQLEERAVRLFIEWL KQGGPSSGAPPPS-NH2	0,43	0,1					
5270	38 HGE GTFTSDL SKQLEEEAVRLFIEYLKNGGPSSGAPPPS-NH2	1,1	0,104					
5271	39 HGE GTYNDVTEYLEEEAVRLFIEWL KNGGPSSGAPPPS-NH2	1,5	0,138		-17%			
5272	40 HGE GTFTSDL TSKQLEEEAVRLFIEWL KNGGPSSGFPPPS-NH2	0,46	0,107		-21%			
5197	41 HGE GTFTSDL SKQSEEEAVRLFIEWL KQGGPSSGAPPPS-NH2	1,3	0,14					
5452	42 HGE GTFTSDL SKQLEEKAVRLFIEWL KNGGPSSGAPPPS-NH2		0,062					
5450	43 HGE GTFTSDL SKQMEEEAVRLFIEWL KNGIPS-NH2		0,133					
5529	44 HGE GTFTSDL SKILEAEAVRKFIELKNGGPSSGAPPPS-NH2		0,3877**					
5530	45 HGE GTFTSDL SKQMEEEAVRLFIEWL GSWGIPS-NH2		622,811**					
5198	46 HGE GTFTSDL SKQLEEEAVRLFIEWL KQ (OctG)GPSSGAPPPS-NH2	1,2	1,5/0,58		-14%			

Cmpd	SEQ ID NO. SEQUÊNCIA (forma amida ou ácida como testada)	RBA GLP (RIN) IC50 (nM)	CLP SE/GIP/CT (RIN) EC50 (nM)	CICLA- DIMINUIÇÃO AUC240 @ 2 nmol/kg	GLU ALIMENTAR A 60 min	CONSUMO ALIMENTAR Dose
5199	47 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQ (OctG)PSSGAPPPS-NH2	1,8	1/0,18	-19%		
5200	48 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQ GGPSS(OctG)APPPS-NH2	0,53	0,33/0,15	-22 e 33%		
5264	49 HEGTFTSDLSKQAEAAVRLFIEWLKN GGPSS(OctG)APPPS-NH2	0,58	0,171	-24%		
5265	50 HEGTFTSDLSKQAEAAVRLFIEWLKN GGPSS(OctG)APPPS-NH2	0,69	0,201			
5266	51 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQ GKPKK(OctG)RYS-OH	0,14	0,829			
5267	52 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKN GGPSSKE(OctG)JS-OH	0,69	0,175	-11%		
5268	53 HEGTFTSDLSKQAEAAVRLFIEWLKN GKPKK(OctG)RYS-OH	0,11	0,489	-8%		
5269	54 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN GKPKK(OctG)RYS-OH	0,088	1,312	-14%		
5391	55 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKN GGPSS(OctG)APPPS-NH2	0,65	0,290	-20%		

Cmpd	SEQ ID NO. SEQUÊNCIA (forma amida ou ácida como testada)	RBA GLP (RIN) IC50 (nM)	CLP SE/GIP/CT (RIN) EC50 (nM)	DIMINUIÇÃO AUC240 @ 2 nmol/kg GLU	CONSUMO ALIMENTAR A 60 min	CONSUMO ALIMENTAR Dose
5097	56 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLIQ GGPSKEIIS-OH	2,3	0,74/0,191**			
5098	57 HEGTFTSDVTQQLLEEEAVRLFIEWLIQ GGPSKEIIS-OH	7,1	0,987/0,229**			
5101	58 HEGTFTSDLSKQLEEKAAKEFIEWLIQ GGPSKEIIS-OH	2,9	0,8632	-10%		
5103	59 HEGTFTSDLSKQLEEKAVRLFIEWLIQ GGPSKEIIS-OH	0,78	0,65/0,203	-17%	-42%	10 nmol/kg
5131	60 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQ GGPSKEIIS-OH	1,1	0,31/0,094	-29%	-49%	10 nmol/kg
5526	61 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQ GGPSKEIIS-NH2		0,0842**			
5132	62 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLIKGRP-OH	0,58	1,295	-6%	-51%	10 nmol/kg
5185	63 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGP-OH	0,47	0,17			
5186	64 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLIQGP-OH	0,3	0,26			
5227	65 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLIKGP-OH		0,629**			
5184	66 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGPKKIRYS-OH	0,045	0,14	-12%		
5294	67 HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGGPKKIRYS-OH	0,08	0,09**	8%		

Cmpd	SEQ ID NO. SEQUÊNCIA (forma amida ou ácida como testada)	RBA GLP (RIN) IC50 (nM)	CLP SE/GIP/CT (RIN) EC50 (nM)	DIMINUIÇÃO AUC240 @ 2 nmol/kg GLU	CONSUMO ALIMENTAR A 60 min	CONSUMO ALIMENTAR Dose
5295	68 HGEFTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNPKPGKKIRYS-OH	0,068	0,089**	7%		
5296	69 HGEFTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNPKPGKEIIS-OH	4	0,145			
5297	70 HGEFTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNPKPGGKEIIS-OH	2,5	0,097	-19%		
5439	71 HGEFTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNPKPKIRYA-OH		0,17**			
5440	72 HGEFTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNPKPKIAYS-OH		0,13**			
5441	73 HGEFTFTSDVTQQLEEEAVRLFIEWLKNPKPKKARYS-OH		0,128**			
5442	74 HGEFTFTSDVTQQLEEEAVRLFIEWLKNPKPKAIRYS-OH		0,1**			
5443	75 HGEFTFTSDVTQQLEEEAVRLFIEWLKNPKPAKIRYS-OH		0,08**			
5444	76 HGEFTFTSDVTQQLEEEAVRLFIEWLKNPKPSKEIIA-OH		0,09**			
5445	77 HGEFTFTSDVTQQLEEEAVRLFIEWLKNPKPSKEIAS-OH		0,09**			
5446	78 HGEFTFTSDVTQQLEEEAVRLFIEWLKNPKPSKAIIS-OH		0,1**			
5451	79 HGEFTFTSDVTQQLEEEAVRLFIEWLKNPKPGKKIRYS-OH		0,205			
4844	80 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLKGRGGG(DPP4i1)-NH2 GLP-1-(7-37)-GG-(S)-2,6, diamino-1-(thiazolidin-3-yl)hexan-1-ona amida	0,087	0,13			

Cmpd	SEQ ID NO. SEQUÊNCIA (forma amida ou ácida como testada)	RBA GLP (RIN) IC50 (nM)	CLP SE/GIP/CT (RIN) EC50 (nM)	CICLA- AUC240 @ 2 nmol/kg	DIMINUIÇÃO GLU	CONSUMO ALIMENTAR A 60 min	CONSUMO ALIMENTAR Dose
4845	81 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGGG(DPP4I2)-NH2 GLP-1-(7-37)-GG-(S)-2,6, diamino-1-(tiazolidin-3-ii)hexan-1-ona amida	0,1	0,4				
4887	82 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGGGGIPI-NH2	0,17	0,22				
4888	83 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRPSGGGIPI-NH2	0,13	0,17				
4957	84 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGGGGIPI-NH2	0,1	0,51				
4983	85 (VP11) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH2 (R, S)-1-[N2-(1-carboxi-3-fenilpropil)-L-alaj]-L-pro-ado-GLP-1(7-36)-amida	13	239				
4984	86 (VP11) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH2 (R, S)-1-[N2-(1-carboxi-3-fenilpropil)-L-alaj]-L-pro-ado-ado-GLP-1(7-36)-amida	8,1	135				
5201	87 HAEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	6,1	10000/8,69**				
5202	88 HAEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	7,9	10000/10,67**				
5203	89 HAEGHGEFTTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	8,8	10000/5,71**				
5292	90 YAHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	3,6	2,45/7,4**				

Cmpd	SEQ ID NO. SEQUÊNCIA (forma amida ou ácida como testada)	RBA GLP (RIN) IC50 (nM)	CLP SE/GIP/CT (RIN) EC50 (nM)	DIMINUIÇÃO AUC240 @ 2 nmol/kg GLU	CONSUMO ALIMENTAR A 60 min	CONSUMO ALIMENTAR Dose
5293	91 HSHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	10	1,42** , 8,13**			
5337	92 YPHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS-NH2	2,6	0,79/0,92**			
4992	93 Ado-HAEGTFTSDVSSYLEEGQAKEFIWLVKGR-NH2	13	15			
5447	94 HAHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQ GGPSS(OctG)APPPS-NH2		0,64**/8,83**			
5540	95 HAHAAHAGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNG GPSS-GAPPPS-NH2					
4106	96 HEGGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN-NH2	0,6	1,4		-47%	63 µg/kg
4828	97 HEGGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNN-NH2	0,47	1,1		-63%	10 nmol/kg
5035	98 HEGGTFTSDLSKQVQEEAVRLFVEFLKN-NH2	181	628			
5052	99 HEGGTFTSDLVKQILEAEAVRKFIIEFLKN-NH2	0,56	4,5045			

De acordo com a presente descrição e como aqui usado, os seguintes termos são definidos para possuírem os seguintes significados, a não ser quando explicitamente dito o contrário.

O termo "aminoácido" refere-se aos aminoácidos naturais, e
 5 análogos de aminoácidos, todos em seus estereoisômeros D e L, se suas estruturas permitirem tais formas estereoisoméricas. Aminoácidos naturais incluem alanina (Ala ou A), arginina (Arg ou R), asparagina (Asn ou N), ácido aspártico (Asp ou D), cisteína (Cys ou C), glutamina (Gln ou Q), ácido glutâmico (Glu ou E), glicina (Gly ou G), histidina (His ou H), isoleucina (Ile ou I),
 10 leucina (Leu ou L), Lisina (Lys ou K), metionina (Met ou M), fenilalanina (Phe ou F), prolina (Pro ou P), serina (Ser ou S), treonina (Thr ou T), triptofano (Trp ou W), tirosina (Tyr ou Y), e valina (Val ou V). Aminoácidos não-naturais incluem, mas não se limitam a, ácido aminocarboxílico, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, beta-alanina, ácido aminopropiônico, ácido 2-amino-
 15 butírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 6-aminocapróico, ácido 2-aminoheptanóico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, bultiglicina-terciária, ácido 2,4-diaminoisobutírico, desmosina, ácido 2,2'-diaminopimélico, ácido 2,3-diaminopropiônico, N-etilglicina, N-etilasparagina, homoprolina, hidroxilisina, alohidroxilisina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilalanina, N-metilglicina, N-metilisoleucina,, N-metilpentilglicina, N-metilalanina, naftalanina, norvalina, norleucina, octilglicina, ornitina, pentilglicina, ácido pipecólico e tioprolina. Análogos de aminoácidos incluem os aminoácidos naturais e não-naturais que são quimicamente bloqueados, reversivelmente ou irreversivelmente, ou modifi-
 20 cados em seus grupos aminos N-terminais ou seus grupos de cadeia lateral, como por exemplo, sulfóxido de metionina, metionina sulfona, S-(metilcarboxil)-cisteína, S-(carboximetil)-cisteína sulfóxido e S-(carboximetil)-cisteína sulfona.

O termo "análogo de aminoácido" refere-se a um aminoácido
 30 onde o grupo carbóxi C-terminal, o grupo amino N-terminal ou grupo funcional de cadeia lateral foram quimicamente modificados para outro grupo funcional. Por exemplo, o ácido aspártico-(beta-metil éster) é um análogo ami-

noácido do ácido aspártico. A N-etilglicina é um aminoácido análogo da glicina; ou a alanina carboxamida é um aminoácido análogo da alanina.

“Alquila”, como aqui usado, significa um grupo de hidrocarbonetos alifáticos ramificados ou lineares. Exemplos não-limitantes de substitutos
5 são alquila ramificadas ou retas, como metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, pentila, hexila, e alquenila, hidroxila, alcóxi, amino, halo.

O termo “inferior” refere-se aqui em conexão com radicais orgânicos como os grupos alquila definem tais grupos com até e incluindo 6, até e incluindo 4 ou um ou dois átomos de carbono. Tais grupos podem ser de
10 cadeia linear ou ramificada.

“Sal farmaceuticamente aceitável” inclui sais dos compostos aqui descritos derivados da combinação de tais compostos e ácido orgânico ou inorgânico. Na prática, Uso de quantidades de formas salinas para usar a forma base. Os compostos são úteis em formas de base e sal livre.

15 Além disso, as seguintes abreviações significam o seguinte:

“CAN” ou “CH₃CN” refere-se ao acetonitrila.

“Ado” refere-se ao ácido 8-amino 3,6-dioxaoctanóico.

“Boc”, “tBoc” ou “TBoc” refere-se ao t-butóxi carbonila.

“DCC” refere-se ao N,N'-dicicloexilcarbodiimida.

20 “D(OMe)” ou “Asp(OMe)” refere-se a O⁴-metil éster do aspartato.

“Fmoc” refere-se ao fluorenilmetoxicarbonila.

“HBTU” refere-se a hexafluorofosfato 2-(1H-benzotriazol-1-il)-
1,1,3,3-tetrametilurônio.

“HOBt” refere-se a monidrato de 1-hidroxibenzotriazol.

25 “homoP” ou “hPro” refere-se à homoprolina.

“MeAla” ou “Nime” refere-se à N-metilalanina.

“naph” refere-se à naftilalanina.

“pG” ou “pGly” refere-se à pentilglicina.

“tBuG” refere-se à butilglicina-terciária.

30 “ThioP” ou “tPro” refere-se à tioprolina.

“3Hyp” refere-se à 3-hidroxiprolina.

“4Hyp” refere-se à 4-hidroxiprolina.

"NAG" refere-se à N-alquilglicina.

"NAPG" refere-se à N-alquilpentilglicina.

"Norval" refere-se à norvalina.

"Norleu" refere-se à norleucina.

5 "OctG" refere-se à octilglicina.

Os polipeptídios análogos aqui revelados também podem ser derivados por alterações químicas como amidação, glicosilação, acilação, sulfatação, fosforilação, acetilação, e ciclização. Tais alterações químicas podem ser obtidas através de metodologias químicas ou bioquímicas, assim
10 como através de processos *in vivo*, ou suas combinações. Os derivados dos polipeptídios análogos da invenção também podem incluir conjugação de um ou mais polímeros ou substitutos de moléculas pequenas. Um tipo de conjugação de polímero é a ligação ou anexação de ácidos poliaminos (por exemplo, poliis, poliarg, polilis, etc.) e/ou cadeias de ácidos graxos de vários
15 comprimentos ao término N- ou C- ou cadeias laterais de resíduos de aminoácidos de um análogo de exendina ou GLP-1. Substitutos de moléculas pequenas incluem alquila curtas e alquilas constrictas (por exemplo, adamantila ramificadas, cíclicas, fundidas) e grupos aromáticos.

Agonista refere-se a uma molécula que possui afinidade para um
20 receptor associado com a molécula de referência e estimula pelo menos uma atividade associada com a molécula de referência que se liga àquele receptor. Por exemplo, e sem limitação, um agonista de GLP-1 liga-se a um receptor que também se liga ao GLP-1 e como resultado a ligação do agonista estimula pelo menos uma atividade associada com a ligação de GLP-1
25 ao mesmo receptor.

As moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, e moléculas de exendina e seus agonistas e análogos, podem ser acopladas ao polietileno glicol (PEG) por uma ou várias estratégias. Ver, *Int. J. Hematology*, 68:1 (1998); *Bioconjugate Chem.*, 6:150 (1995); e *Crit. Ver. Therap. Drug Carrier Sys.*, 9:249 (1992), todos aqui incorporados por referência em
30 sua totalidade. Aqueles que conhecem a tecnologia, portanto, serão capazes de utilizarem tais técnicas conhecidas para ligar um ou mais polímeros de

polietileno glicol às exendinas e agonistas e análogos de exendinas, ou GLP-1 e agonistas e análogos de GLP-1, aqui descritos. Polímeros adequados de polietileno glicol são tipicamente comercialmente disponíveis ou podem ser feitos por técnicas bem-conhecidas àqueles versados na técnica.

5 Os polímeros de polietileno glicol preferencialmente possuem pesos moleculares entre 500 e 20.000 e podem ser ramificados ou polímeros de cadeia reta. Em outras personificações, as moléculas de GLP-1 ou seus análogos e agonistas, e moléculas de exendina ou seus análogos ou agonistas são modificados pela adição de cadeias de poliamida de comprimentos precisos

10 como descritos na patente U.S. Nº 6,552,167, que é incorporada por referência em sua totalidade. Em outras personificações, as moléculas de GLP-1 ou seus análogos e agonistas, e moléculas de exendina ou seus análogos e agonistas são modificados pela adição de porções de alquilPEG como descrito na patente dos EUA Nº 5,359,030 e 5,681,811, e que são incorporadas

15 por referência em sua totalidade.

O anexo de um PEG em uma proteína ou peptídio intactos pode ser obtido por acoplamento aos grupos amino, carboxil ou tiol. Estes grupos tipicamente serão os terminos N e C nas cadeias laterais de tais aminoácidos que ocorrem naturalmente, como a lisina, ácido aspártico, ácido glutâmico e cisteína. Uma vez que os compostos da presente revelação podem ser

20 preparados por técnicas de química de peptídios de fase sólida, uma variedade de metades contendo grupos diamino e dicarboxílicos com grupos de proteção ortogonal podem ser introduzidas para conjugação com o PEG.

A presente revelação também fornece para conjugação uma mo-

25 lécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo, para um ou mais polímeros além do polietileno glicol que pode regular a limpeza renal de maneira semelhante ao polietileno glicol. Exemplos de tais polímeros incluem a albumina e gelatina. Ver, Gombotz e Pettit, Bioconjugate Chem., 6:332-351, 1995, que é aqui incorporado

30 por referência em sua totalidade. Em um aspecto, os conjugados das imunoglobulinas são abrangidos dentro do escopo da invenção, por exemplo, anticorpo monoclonal, anticorpo catalítico cuja aldolase catalítica do anticorpo humano

Mab 38C2, ou seus fragmentos, por exemplo, Polímeros Fc. E métodos podem ser encontrados, por exemplo, no Pedido de Patente Publicado nos Estados Unidos US20030175921A1 e publicação WO2002/046227, que são incorporadas por referência em sua totalidade.

5 Uma personificação relaciona-se a análogos de exendina e GLP-1 compreendendo uma ou mais substituições com um aminoácido modificado compreendendo uma cadeia lateral C1-C20 alquila, que, em uma personificação é uma cadeia de octila. Em uma personificação, o aminoácido que é modificado com uma cadeia de octil é uma glicina. Em outra personificação, 10 um resíduo de leucina, é substituído por um resíduo de octilglicina. Em outra personificação, um resíduo de alanina é substituído por um resíduo de octilglicina. Sem se limitar à teoria, acredita-se que a incorporação de uma ou mais cadeias de octil aumenta a meia-vida de um análogo, talvez devido ao análogo ligar-se mais eficientemente às proteínas circulantes no plasma. 15 Novamente não se limitando à teoria, a incorporação de uma ou mais cadeias de octil pode retardar a limpeza do análogo pelo rim. Relatou-se que os análogos de GLP-1 possuindo substituições de octilglicina em certas posições podem possuir uma duração estendida de ação. Ver, por exemplo, WO 2005/066207.

20 Em uma personificação, uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu análogo ou agonista da presente revelação compreende uma alquilglicina compreendendo uma cadeia lateral de alquila C5-9 ramificada ou reto, ou um grupo cicloalquila. Em uma personificação, uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou mo- 25 lécula de exendina ou seu agonista ou análogo, compreende uma alquilglicina compreendendo um alquil de cadeia lateral C8 reto ou ramificado.

 Em uma personificação, uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo da presente revelação compreende uma octilglicina na posição 14. Em uma perso- 30 nificação é fornecido um polipeptídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos HEGTFTSDLSKQ[OctG]EEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 100) ou sua forma amida.

Em outras personificações, uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo compreende uma octilglicina na posição 29, 30, 34 ou 35.

Compostos como as moléculas de GLP-1 ou seus agonistas ou análogos, e moléculas de exendina ou seus agonistas ou análogos aqui descritos podem ser preparados usando técnicas padrão de síntese de peptídeo de fase sólida, por exemplo, um sintetizador de peptídeos automático ou semi-automático. Tipicamente, usando tais técnicas, um aminoácido α -N-carbamoil protegido e um aminoácido ligado à cadeia de peptídeo em crescimento em uma resina são acoplados a temperatura ambiente em um solvente inerte como dimetilformamida, N-metilpirrolidona ou cloreto de metileno na presença de agentes acopladores como a dicicloexilcarbodiimida e 1-hidroxibenzotriazol na presença de uma base como diisopropiletilamina. O grupo de proteção α -N-carbamoil é removido da resina peptídeo resultante usando um reagente como o ácido trifluoracético ou piperidina, e a reação de acoplamento é repetida com o próximo aminoácido N-protetido que se deseja adicionar à cadeia peptídica. Grupos N-protetores adequados são bem-conhecidos na arte, com t-butilóxicarbonila (tBoc) e fluorenilmetoxycarbonila (Fmoc) sendo tipicamente usados.

Os solventes, derivados de aminoácido e resina 4-metilbenzidril-amina usados no sintetizador de peptídeos podem ser comprados de Applied Biosystems Inc. (Foster City, Califórnia). Os seguintes aminoácidos protegidos de cadeia lateral podem ser comprados de Applied Biosystems, Inc.: Boc-Arg(Mts), Fmoc-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-Gln(Trt). Boc-His(BOM) pode ser comprado de Applied Biosystems Inc., ou Bachem Inc. (Torrance, Califórnia). Anisol, dimetilsulfeto, fenol, etanoditiol, e tioanisol podem ser obtidos de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisc.). Air Products and Chemicals (Allentown, PA), fornece HF. Etil éter, ácido acético e metanol podem ser comprados de Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

A síntese de peptídeos de fase sólida pode ser conduzida com

um sintetizador de peptídeos automático (Modelo 430A, Applied Biosystems, Inc., Foster City, Calif.) usando o sistema NMP/HOBt (Opção 1) e química tBoc ou Fmoc (ver, Applied Biosystems User's Manual for the ABI 430A Peptide Synthesizer, Versão 1.3B, 1 de julho de 1988, seção 6, p. 49-70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, Calif.) com tampa. Resinas de peptídeos Boc pode ser clavadas com HF (-5°C a 0°C, 1 hora). O peptídeo pode ser extraído da resina alternando-se água e ácido acético, e os filtrados liofilizados. As resinas de peptídeo Fmoc podem ser clavadas de acordo com os métodos padrão (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc., 1990, p. 6-12). Os peptídeos também podem ser montados usando um Advanced Chem Tech Synthesizer (Modelo MPS 350, Louisville, KY).

Os peptídeos podem ser purificados por RP-HPLC (preparativo e analítico) usando um sistema Waters Delta Prep 3000. Uma coluna preparativa C4, C8 ou C18 (10 μ , 2,2 x 2,5 cm; Vydac, Hesperia, Calif.) pode ser usada para isolar peptídeos, e a pureza pode ser determinada usando uma coluna analítica C4, C8 ou C18 (5 μ , 0,46 x 25 cm; Vydac). Os solventes (A=0,1% TFA/água e B=0,1% TFA/CH₃CN) podem ser liberados à coluna analítica em uma taxa de fluxo de 1,0 ml/min e para a coluna preparativa a 15 ml/min. As análises de aminoácidos podem ser realizadas no sistema Waters Pico Tag e processadas usando o programa Maxima. Os peptídeos podem ser hidrolizados por uma hidrólise ácida de fase vapor (115°C, 20-24 h). Os hidrolisatos podem ser derivados e analisados por métodos padrão (Cohen, et al., The Pico Tag Method: A Manual of Advanced Techniques for Amino Acid Analysis, p. 11-52, Millipore Corporation, Mass. (1989)). A análise de bombardeio rápido de átomos pode ser conduzida por M-Scan, Incorporated (West Chester, PA). A calibração em massa pode ser realizada usando-se iodeto de cério ou iodeto de cério/glicerol. A análise de ionização de desabsorção de plasma usando o tempo de detecção de voo pode ser conduzida em um espectrômetro de massa Applied Biosystems Bio-Ion 20. A espectroscopia de massa em eletrospray pode ser conduzida em uma máquina VG-Trio.

Os compostos de peptídeo também podem ser preparados u-

sando técnicas de DNA recombinante, usando métodos agora conhecidos na tecnologia. Ver, ex., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor (1989) e Publicação de Patente dos Estados Unidos 20050260701 arquivada em 24 de novembro de 2004, que é incorporada por referência. Outros compostos úteis na presente revelação podem ser preparados por métodos conhecidos na tecnologia. Por exemplo, aminoácidos contendo fosfato e peptídeos contendo tais aminoácidos, podem ser preparados usando métodos conhecidos na arte. Ver, ex., Bartlett e Landen, Biorg. Chem. 14:356-377 (1986).

5 Agonistas de exendina ou GLP-1, análogos ou derivados, e em particular, aqueles contidos na Tabela 1, estão incluídos nos métodos aqui descritos. Análogos ou derivados são variantes funcionais de uma exendina ou GLP-1 possuindo uma seqüência similar de aminoácidos e mantendo, em certa extensão, a ligação ao receptor, abaixamento de glicose ou outras

15 atividades da exendina ou GLP-1 em particular ou seus agonistas. Em uma personificação, as variantes funcionais mantêm todas as atividades de uma exendina ou GLP-1 particular ou seu agonista, porém, a variante funcional pode possuir uma atividade que, quando medida quantitativamente, é mais forte ou mais fraca, como medida em ensaios funcionais, por exemplo, aque-

20 les aqui descritos. Variantes funcionais exemplares possuem atividades que estão dentro de cerca de 1% a 10.000% da atividade da exendina relacionada, GLP-1 ou seus agonistas e análogos, entre 10% a 1000%, e dentro de 50% a 500%. Variantes funcionais, como derivados ou análogos, possuem pelo menos uma similaridade de 50% da seqüência, cerca de 70% a 90%,

25 ou uma identidade de seqüência da exendina ou GLP-1 relacionados, ou seus agonistas ou análogos. Em algumas personificações as variantes funcionais não possuem mais do que 10 substituições de aminoácidos, deleções ou adições como comparado à molécula de referência. Em outras personificações, as variantes funcionais não possuem mais do que 5 substitui-

30 ções de aminoácidos, deleções ou adições. Em uma personificação a variante análoga, derivada ou funcional é qualquer um dos novos peptídeos aqui revelados, por exemplo, aqueles contidos na Tabela 1.

A similaridade de seqüência ou identidade pode ser prontamente calculada por métodos conhecidos, incluindo, mas não se limitando, aqueles descritos em Computational Molecular Biology, Lesk, Ed., Oxford University Press, New York, 1993; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin and Griffin, Eds. Humana Press, New Jersey, 1994; Sequence Analysis in Molecular Biology, Von Heije, Academic Press 1987; Sequence Analysis Primer, Gribskov e Deveraux, eds., Stockton Press, New York 1991; e Carillo e Lipman, SIAM J. Applied Math, 48:1073, 1988.

Programas de computador disponíveis publicamente que podem ser usados para determinar similaridade de seqüência ou identidade entre duas seqüências incluem, mas não se limitam, GCG; um conjunto de cinco programas BLAST, três projetados para questões de seqüências de nucleotídeos (BLASTN, BLASTX e TBLASTX) e dois projetados para questões de seqüência (BLASTP e TBLASTN). O programa BLASTX está publicamente disponível em NCBI e outras fontes, por exemplo, BLAST Manual, Altschul et al., NCBI NLM NIH, Bethesda, MD 20894; Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990). O algoritmo conhecido de Smith Waterman também pode ser usado para determinar identidade.

Parâmetros para comparação de seqüência de polipeptídeo tipicamente incluem o seguinte: Algorithm: Needleman e Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1970); Comparison matrix: BLOSSUM62 de Hentikoff e Hentikoff, Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 84:10915-10919 (1992); Gap Penalty: 12; Gap Length Penalty:4. Um programa que pode ser usado com estes parâmetros está publicamente disponível como o programa "gap" de Genetics Computer Group ("GCG"), Madison, Wisconsin. Os parâmetros acima juntamente sem nenhuma penalidade para gaps finais são os parâmetros padrão para comparações de peptídeos.

Os parâmetros para a comparação de seqüência de molécula de ácido nucléico incluem o seguinte: Algorithm: Needleman e Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (1970); Matriz de comparação: Resultados iguais - + 10; erros de resultado = 0, Penalidade Gap: 50; Penalidade de Comprimento de Gap: 3. Como aqui usado, "identidade percentual" é determinada usando os

parâmetros acima como parâmetros padrão para comparações da sequência da molécula de ácido nucléico e o programa "gap" de GCG, versão 10.2.

5 A habilidade do derivado de reter alguma atividade pode ser medida usando técnicas aqui descritas. Derivados incluem modificação que ocorre durante ou após a translação, por exemplo, por fosforilação, glicosilação, ligação cruzada, acilação, divisão proteolítica, ligação a uma molécula de anticorpo, molécula de membrana ou outro ligante (ver Ferguson et al., Annu Ver. Biochem., 57:285-320, 1988).

10 Os derivados podem ser produzidos usando técnicas químicas padrão e técnicas de molécula de ácido nucléico recombinante. As modificações para um polipeptídeo específico podem ser deliberadas, como a mutagênese direcionada a um local e a substituição de aminoácido durante a síntese de fase sólida, ou pode ser acidental como através de mutações em hospedeiros que produzem o polipeptídeo. Os polipeptídeos incluindo derivados
15 podem ser obtidos usando técnicas padrão como as descritas em Sambrook et al., Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989).

Em uma personificação, uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo pode possuir um comprimento de 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33,
20 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44 ou 45 resíduos de aminoácido. Em uma personificação, uma molécula de exendina ou seu agonista ou análogo pode possuir um comprimento de 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, ou 45 resíduos de aminoácidos. De acordo, análogos da exendina ou seus fragmentos ativos podem possuir, por exemplo, aminoácidos 1-27, 1-28, 1-29 ou 1-30 (no qual a
25 "cauda" do aminoácido 9 C-terminal encontrada na exendina-4 está ausente). Por exemplo, polipeptídeos úteis nas composições e métodos aqui podem compreender o fragmento 1-30 do composto 4016: HGDGTFTS-DLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG ou seu composto em forma amida 4016(1-
30 30)NH₂. Em uma personificação, a cauda C-terminal de nove aminoácidos está truncada, substituída ou derivada, o que pode melhorar a solubilidade de peptídeos.

Em ainda outra personificação, uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo também é contemplada. Inibidores de DPP IV podem ser administrados sozinhos ou em combinação com uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo. Da mesma forma, contempla-se que as moléculas ativas de GLP-1 ou exendina podem ser aumentadas por inibição de DPP IV. Os inibidores de DPP IV são conhecidos para os habilitados na tecnologia e incluem, por meio de um exemplo não-limitante, 2-cianopirrolidinas, derivados da tetrahydroisoquinolina 3-carboxamida, amidas cíclicas fluorinadas, inibidores com base em adamantilglicina, e inibidores com base em glicinonitrila. Ver, ex., Fukushima H. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14(22): 6053-6061 (2004). Inibidores de DPP IV exemplares não-limitantes incluem valina-pirrolideto (Marguet D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., EUA, 97(12):6874-6879 (2000)), isoleucina tiazolideto (Pederson, R. A., et al., Diabetes, 47: 1253-1258 (1998), e NVP-DPP728 (Balkan, B., et al., Diabetologia, 42(11): 1324-1331 (1999)). Os inibidores de DPP IV incluindo cetopirrolidinas e cetoazetidinas foram discutidos na literatura (Ferraris, D. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14(22): 5579-5583 (2004)). Exemplos de inibidores de DPP IV adequados para uso incluem aqueles revelados nas patentes dos EUA nº 6,011,155 6,124,305, 6,166,063, 6,432,969, 6,172,081, 6,710,040, 6,869,947, 6,995,183 e 6,995,180. A metformina e pioglitazona foram propostas para reduzir a atividade DPP IV *in vivo* (Kenhard, J.M. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 324(1): 92-97 (2004)). A literatura ainda descreve a otimização de uma homofenilalanina 3 derivada da prolina para produzir um potente inibidor DPP IV. Ver Edmondson, S.D. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 14(20): 5151-5155 (2004).

Os compostos aqui descritos podem formar sais com vários ácidos inorgânicos e orgânicos e bases. Tais sais incluem sais preparados com ácidos orgânicos e inorgânicos, por exemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfônico, ácido toluenosulfônico, ácido maléico, ácido fumárico, e ácido canforsulfônico. Os sais preparados com bases incluem sais de amônia, sais de álcali

metais, como sais de sódio e sais de potássio, sais álcali terrosos, como sais de cálcio e sais de magnésio, e sais de zinco. Os sais podem ser formados por meios convencionais, como reagindo as formas de ácido ou base livre do produto com um ou mais equivalentes da base ou ácido apropriado ou meio
5 no qual o sal é insolúvel, ou em um solvente como a água, que é então removido em vácuo ou por congelamento a gelo seco ou trocando os íons de um sal existente por outro íon em uma resina adequada para troca de íons.

As composições alegadas também podem ser formuladas com sais aceitáveis farmaceuticamente (ex., sais de adição de ácido) e/ou seus
10 complexos. Sais farmaceuticamente aceitáveis são sais não-tóxicos na concentração na qual são administrados. A preparação de tais sais pode facilitar Uso farmacológico alterando as características físico-químicas da composição sem prevenir a composição de exercer seu efeito psicológico. Exemplos de alterações úteis nas propriedades físicas incluem abaixar o ponto de der-
15 retimento para facilitar a administração transmucosa e aumentar a solubilidade para facilitar a administração de concentrações mais altas da droga.

Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de ácidos como os contendo sulfato, hidrocloreto, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartarato, succinato, oxalato, metanosulfonato, etanosulfona-
20 to, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfonato e quinato. Sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser obtidos de ácidos como o ácido hidrocloreto, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfâmico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malônico, ácido metanosulfônico, ácido etanosulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido p-toluenosul-
25 fônico, ácido ciclohexilsulfâmico, é ácido quínico. Tais sais podem ser preparados por, por exemplo, reação das formas de ácido ou base livres do produto com um ou mais equivalentes da base ou ácido apropriados em um solvente ou meio no qual o sal é insolúvel, ou em um solvente como água, que é então removido in vácuo ou por congelamento com gelo seco, ou por troca
30 de íons de um sal existente por outro íon em uma resina de troca de íons adequada.

Embora os compostos sejam aqui descritos em sua forma ácida

ou amida, deve ser considerado que ambas as formas amida e ácida de cada molécula são contempladas.

Os compostos aqui descritos são úteis em vista de suas propriedades farmacológicas. Em particular, os compostos possuem atividade como agentes para tratar a insuficiência cardíaca congestiva. Os compostos também possuem atividade como agentes para o tratamento de diabetes mellitus, incluindo diabetes tipo I e tipo II, no tratamento de doenças que seriam beneficiadas por agentes com níveis menores de glicose plasmática, para a prevenção de hiperglicemia, para a prevenção de hipertensão, e para o tratamento de doenças que seriam beneficiadas pela administração de agentes úteis em retardar e/ou diminuir o esvaziamento gástrico. Os compostos da invenção também possuem atividade como agentes para redução do consumo alimentar, a supressão de apetite e o tratamento da obesidade.

O termo "insuficiência cardíaca congestiva" significa uma função cardíaca deficiente que torna o coração incapaz de manter o fluxo de sangue normal em descanso ou com exercícios, ou para manter um ritmo cardíaco normal no ajuste da pressão de preenchimento cardíaco normal. Uma fração de ejeção ventricular esquerda de cerca de 40% ou menos é indicativa de insuficiência cardíaca congestiva (por modo de comparação, uma fração de ejeção de cerca de 60% é normal). Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva mostram sintomas e sinais clínicos bem conhecidos, como taquipnéia, efusões pleurais, fadiga em descanso ou exercícios, disfunção contrátil, e edema. A insuficiência cardíaca congestiva é prontamente diagnosticada por métodos bem conhecidos (ver, ex., "Consensus recommendations for the management of chronic heart failure", Am. J. Cardiol. , 83(2A):1A-38-A, 1999). Um paciente pode estar em risco de insuficiência cardíaca congestiva se fumar, for obeso, está sendo ou foi exposto a um composto cardiotoxico como um antibiótico com antraciclina, ou teve ou tem hipertensão, doença cardíaca isquêmica, infarto do miocárdio, um defeito genético conhecido por aumentar o risco de insuficiência cardíaca, um histórico familiar de insuficiência cardíaca, hipertrofia do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica, disfunção da sístole ventricular esquerda, cirurgia de ponte

de safena, diabetes, doença vascular, arterosclerose, alcoolismo, periocardite, uma infecção viral, gengivite, ou uma doença alimentar (ex., anorexia nervosa ou bulimia), ou é alcoólatra ou viciado em cocaína.

Enquanto "obesidade" é geralmente definido como um índice de massa corporal acima de 30, para fins desta revelação, qualquer paciente, incluindo aqueles com um índice de massa corporal de menos de 30, que precise ou deseje reduzir o peso corporal está incluso no escopo de "obeso".

De acordo com os métodos da presente revelação, as moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, podem ser administrados de qualquer forma conhecida na tecnologia que torna tais moléculas biologicamente disponíveis para o paciente, célula, população de células ou tecido em quantidade eficiente. Por exemplo, a molécula de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, podem ser administrados a um paciente através de qualquer via central ou periférica conhecida na tecnologia, incluindo, mas não se limitando: vias oral, parenteral, transdermal, transmucosal, ou pulmonar. Em uma personificação, a administração é parenteral. Em uma personificação, a via de administração das tais moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, é por administração periférica (subcutânea ou intravenosa). Uma via particular de administração é a subcutânea. Em outros aspectos, a dita administração periférica é selecionada do grupo consistindo de administração bucal, nasal, pulmonar, oral, intraocular, retal, e transdérmica. Além disso, as moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, podem ser administradas a uma célula, grupo de células, ou tecido através de gotejamento, pipetamento, imersão, injeção, infusão, perfusão, ou qualquer outra forma conhecida na tecnologia. A determinação do método de administração apropriado é normalmente feita após consideração da condição (ex., doença ou distúrbio) a ser tratada, o estágio da condição (ex., doença ou distúrbio), o conforto do paciente, e outros fatores conhecidos para aqueles habilitados na tecnologia.

A administração pelos métodos aqui revelados pode ser intermi-

tente ou contínua, de base aguda e/ou crônica. Em uma personificação, a administração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, é contínua. A infusão intravenosa ou subcutânea contínua, e infusão transcutânea contínua são personificações exemplares da administração para uso nos métodos revelados. As infusões subcutâneas, agudas e crônicas, são personificações particularmente preferidas de administração.

Em um aspecto, uma exendina ou agonista ou análogo de exendina é administrada subcutaneamente. Em uma personificação, cerca de 1 micrograma a cerca de 20 mg de exendina ou agonista ou análogo de exendina é administrado por dose. Em outra personificação, 30 microgramas a 10 mg, ou 300 microgramas a 5 mg da exendina ou agonista ou análogo da exendina são administrados por dose.

Em um aspecto, o GLP-1 ou agonista ou análogo de GLP-1 é administrado subcutaneamente ou intravenosamente, por exemplo, 1 micrograma a 20 mg de GLP-1 ou agonista ou análogo de GLP-1 por dose. Em uma personificação, cerca de 30 microgramas a 10 mg, ou 300 microgramas a 5 mg de GLP-1 ou agonista ou análogo de GLP-1 são administrados por dose. Em outra personificação, 30 microgramas a 1 mg de GLP-1 ou agonista ou análogo de GLP-1 são administrados por dose.

Como citado acima, as moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, podem ser administradas em base crônica ou aguda. Uma administração aguda inclui uma administração temporária por um período de tempo antes, durante e/ou depois da ocorrência de um evento transitório. Uma administração aguda geralmente engloba uma administração que é indicada por um evento transitório ou condição. Por exemplo, a administração aguda pode ser implicada durante um infarto do miocárdio em evolução ou durante a angina estável. A administração antes, durante e/ou após uma intervenção cardíaca percutânea ("ICP") também constitui um exemplo de uma administração aguda. Além disso, as moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos podem ser administra-

das de forma aguda antes, durante e/ou depois de qualquer cirurgia cardíaca, valvuloplastia, ou transplante cardíaco. Alternativamente, as moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos também podem ser administradas com base na insuficiência cardíaca congestiva após infarto do miocárdio ou cirurgia.

A administração aguda antes, durante e/ou depois de um evento em particular pode começar a qualquer momento antes do acontecimento do evento (ex., como uma cirurgia ou transplante) e pode continuar por qualquer período de tempo, incluindo um período estendido de tempo após o evento, que é útil para prevenir ou melhorar a injúria de miócitos cardíacos ou morte associada com o evento. A duração da administração aguda pode ser determinada por um clínico em vista do risco de injúria de miócitos cardíacos ou morte relacionada ao evento ou condição. Em uma personificação, a duração de uma administração aguda é 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas ou 72 horas.

A administração crônica de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, para prevenção ou tratamento de insuficiência cardíaca congestiva pode ser assegurada quando nenhum evento transitório em particular ou condição transitória associada com insuficiência cardíaca congestiva é identificada. A administração crônica inclui a administração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, por um período indefinido de tempo com base na predisposição geral que é não-transitória (ex., uma condição que é não-transitória pode ser não-identificada ou não-nomeada à eliminação, como hipertensão ou doença cardíaca isquêmica). As moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos podem ser administradas cronicamente nos métodos de revelação para prevenir a insuficiência cardíaca congestiva, sem levar em conta a etiologia. A administração crônica de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos para a prevenção de insuficiência cardíaca congestiva também pode ser implicada na diabetes em risco para

essa condição. As moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos também podem ser administradas em base crônica para preservar um órgão transplantado em indivíduos que receberam um transplante cardíaco. Quando as moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos são administradas cronicamente, a administração pode continuar por qualquer período de tempo. Por exemplo, em uma personificação, a administração crônica continua por mais de 72 horas. Em outra personificação, a administração crônica continua por 96 horas, 120 horas, 144 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 9 meses, 1 ano, 2 anos ou mais.

Em uma personificação, a administração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos para prevenir a insuficiência cardíaca congestiva pode ser um tratamento profilático, começando concurrentemente com o diagnóstico das condições (ex., doença ou distúrbio) que colocam o paciente em risco de insuficiência cardíaca congestiva, como por exemplo, no diagnóstico de infarto do miocárdio (IM). Na alternativa, a administração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos para prevenir a insuficiência cardíaca congestiva pode ocorrer subsequente à ocorrência de sintomas associados com insuficiência cardíaca congestiva.

O termo "quantidade eficiente" refere-se a uma quantidade de agente farmacêutico usado para tratar, melhorar, prevenir ou eliminar a condição identificada (ex., doença ou distúrbio), ou para exibir uma terapêutica detectável ou efeito preventivo. O efeito pode ser detectado por, por exemplo, marcadores químicos, biomarcadores, níveis de antígenos, ou tempo para um evento mensurável, como morbidade ou mortalidade. Os efeitos terapêuticos incluem a prevenção da perda da função cardíaca, ou atenuação do remodelamento cardíaco, ou ambos. Os efeitos terapêuticos também incluem uma taxa reduzida de alargamento da câmara do ventrículo esquer-

do. Outros efeitos terapêuticos incluem a redução dos sintomas físicos de um paciente, como, por exemplo, uma capacidade aumentada da atividade física antes da falta de ar. A quantidade eficiente precisa para um paciente dependerá do peso corporal do paciente, tamanho, e saúde; a natureza e
5 extensão da condição; e a terapêutica ou combinação da terapêutica selecionada para administração. Quantidades eficientes para uma dada situação podem ser determinadas por experimentação de rotina que está dentro da habilidade e julgamento do clínico.

Para quaisquer moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, a quantidade
10 eficiente pode ser estimada inicialmente em ensaios de culturas celulares, ou em modelos animais, como o modelo de rato ou camundongo. Um modelo animal pode também ser usado para determinar a variação da concentração apropriada e via de administração. Tal informação pode então ser usada
15 para determinar doses úteis e vias para administração em humanos.

A eficiência e toxicidade pode ser determinada por procedimentos farmacêuticos padrões em culturas celulares ou animais experimentais, por exemplo, a ED50 (dose terapeuticamente eficiente em 50% da população) e LD50 (dose letal para 50% da população). A taxa de dose entre os
20 efeitos tóxicos e terapêuticos é o índice terapêutico, e pode ser expressado como a taxa, LD50/E50. As composições farmacêuticas que exibem grandes índices terapêuticos são preferidas. Os dados obtidos em ensaios de cultura celular e estudos animais podem ser usados para formular uma variação de dose para uso humano. A dose contida em tais composições está preferen-
25 cialmente dentro da variação de concentrações circulantes que incluem a ED50 com pouca ou nenhuma toxicidade. A dose pode variar dentro desta variação dependendo da forma de dosagem empregada, sensibilidade do paciente, e via de administração.

Em uma personificação, os métodos também incluem a adminis-
30 tração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos para melhora da função cardíaca associada com insuficiência cardíaca congestiva. A melhora da função car-

díaca pode incluir uma melhora na taxa E/A, fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF), ou volume atrial esquerdo (LAV). Moléculas exemplares incluem, mas não se limitam, a forma amida C- terminal de HGEGTFTS-DLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 3) e o peptídeo

5 ácido C-terminal HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSKEIIS-OH (SEQ ID NO: 60). A melhora da função cardíaca pode ser medida por qualquer método conhecido na tecnologia, incluindo os métodos descritos nos Exemplos 5-7.

Ao avaliar a função cardíaca melhorada associada com insufici-

10 ência cardíaca congestiva, a função melhorada pode ser uma melhora de qualquer quantidade quando comparada com o funcionamento cardíaco antes da administração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos. Alternativamente, a função melhorada pode ser uma melhora de qualquer quantidade quando

15 comparada com a função cardíaca de um controle correspondente que recebeu apenas veículo. Por exemplo, a melhora (ex., aumento) na LVEF após o tratamento pode ser cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% ou mais que 200%. Em outro exemplo, a melhora da taxa E/A após o tratamento pode ser cerca de 10%, 20%, 30%, 40%,

20 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% ou mais que cerca de 200%. Em ainda outro exemplo, a melhora da LAV pode ser cerca de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% ou mais do que 200%.

Em uma personificação, os métodos também incluem a adminis-

25 tração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, para atenuar o remodelamento cardíaco. O remodelamento cardíaco pode ser medido por qualquer método conhecido na tecnologia, incluindo os métodos descritos nos Exemplos 5-7, como a ecocardiografia. Como um exemplo, o tamanho da câmara ventricu-

30 lar esquerda pode ser usado como uma medida para o remodelamento cardíaco. Ao avaliar a atenuação do remodelamento cardíaco, uma atenuação do aumento no tamanho do ventrículo esquerdo antes da administração de

moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos. Alternativamente, uma atenuação no aumento do tamanho do ventrículo esquerdo pode ser uma atenuação de qualquer quantidade como comparada ao tamanho da câmara ventricular esquerda de um paciente controle correspondente que recebeu apenas veículo. A câmara ventricular esquerda pode ser medida, por exemplo, estudando-se a dimensão diastólica final do ventrículo esquerdo (LVEDD) ou dimensão sistólica final do ventrículo esquerdo (LVESD). Em um exemplo, a mudança na LVEDD após o tratamento com uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo pode ser de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% ou mais que cerca de 200%. Em outro exemplo, a mudança na LVESD após o tratamento com uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo pode ser de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% ou mais que cerca de 200%. Especificamente excluídos para este uso estão os agonistas específicos do GLP-1 e agonistas da exendina descritos na publicação WO2006110887A2.

Em uma personificação, os métodos também incluem a administração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, para atenuar a resistência à insulina associada com a insuficiência cardíaca congestiva. A resistência à insulina associada com a insuficiência cardíaca congestiva pode ser medida por qualquer método conhecido na tecnologia, incluindo os métodos descritos nos Exemplos 5-7. Por exemplo, a resistência à insulina pode ser medida estudando-se os níveis de insulina plasmática, níveis de glicose plasmática ou Avaliação do Modelo de Homeostase (HOMA). Em um exemplo, a redução nos níveis de insulina ou glicose plasmáticas após o tratamento com uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo pode ser de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% ou mais que cerca de 200%. Em outro exemplo, a mudança (redução) na HOMA após o tratamento com uma

molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo pode ser de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% ou mais que cerca de 200%.

Em uma personificação, os métodos também incluem a administração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, para melhorar a capacidade de exercícios em um paciente com insuficiência cardíaca congestiva. A melhora na capacidade de exercícios pode ser medida por qualquer método conhecido na tecnologia, incluindo os métodos descritos nos Exemplos 5-7. Por exemplo, a melhora na capacidade de exercícios pode ser medida estudando-se o consumo de pico de VO₂ ou capacidade de exercício à taxa de pico de lactato. O consumo de pico de oxigênio durante o exercício pode ser medido, por exemplo, por calorimetria indireta. Em um exemplo, a mudança na capacidade de exercícios após o tratamento com uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo pode ser de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% ou mais que cerca de 200%.

Em uma personificação, os métodos também incluem a administração de moléculas de GLP-1 ou seus agonistas e análogos, ou moléculas de exendina ou seus agonistas e análogos, para melhorar a contratilidade cardíaca. A melhora da contratilidade cardíaca pode incluir qualquer aumento no número de miócitos cardíacos disponíveis para contração, a habilidade dos miócitos cardíacos em se contraírem, ou ambos. Para avaliar a melhora da contratilidade cardíaca, qualquer modo de avaliação pode ser usado. Por exemplo, a observação clínica, como um aumento do rendimento cardíaco ou diminuição na taxa cardíaca ou ambos, pode levar a uma determinação de contratilidade cardíaca aumentada. Alternativamente, *in vivo* uma contratilidade aumentada do coração pode ser avaliada por determinação de um encurtamento fracionário aumentado do ventrículo esquerdo. O encurtamento fracionário do ventrículo esquerdo pode ser observado por quaisquer métodos disponíveis como ecocardiografia.

Ao avaliar a contratilidade cardíaca aumentada, o aumento no

- encurtamento fracionário do ventrículo esquerdo pode ser um aumento de qualquer quantidade comparado com o encurtamento fracionário antes da administração de uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo. Por exemplo, o aumento
- 5 no encurtamento pode ser de 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 150%, 200% ou mais que cerca de 200%. Em outro aspecto, métodos profiláticos e terapêuticos são fornecidos. O tratamento em base aguda ou crônica é contemplado. Além disso, o tratamento em base aguda pode ser estendido para tratamento crônico, se for indicado. Em um aspecto
- 10 é fornecido Método para o tratamento ou prevenção de uma condição associada com insuficiência cardíaca congestiva em um paciente com necessidade. O método geralmente compreende administração a um paciente de uma quantidade de uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo, eficaz para prevenir ou
- 15 melhorar a insuficiência cardíaca congestiva, onde a condição associada com insuficiência cardíaca congestiva é, portanto, melhorada. Como aqui descrito, a administração de qualquer molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo, pode ser feita de qualquer maneira.
- 20 Em ainda outra personificação, os métodos ainda compreendem a identificação de um paciente em necessidade de tratamento. Qualquer critério eficiente pode ser usado para determinar que um paciente pode se beneficiar da administração de uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo. Métodos para
- 25 o diagnóstico de doença cardíaca e diabetes, por exemplo, assim como procedimentos para a identificação de indivíduos em risco para o desenvolvimento dessas condições, são bem conhecidos na tecnologia. Tais procedimentos podem incluir testes clínicos, exame físico, entrevistas pessoais e avaliação do histórico familiar.
- 30 Em uma personificação, as moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo aqui reveladas aumentaram a estabilidade no plasma quando comparados com o

GLP-1 nativo. Em outra personificação, mais de 90% de qualquer uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo aqui revelada resiste à degradação, que aumenta a estabilidade plasmática como mostrado em 90% das moléculas de peptídeos intactas, após incubação em plasma por 5 horas. Em ainda outra personificação, mais de 75% de qualquer molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo aqui revelada resiste à degradação, que aumenta a estabilidade plasmática como mostrado em 75% das moléculas de peptídeos intactas, após incubação em plasma por 2 horas. Exemplos de peptídeos que possuem estabilidade aumentada podem ser encontrados na Tabela 1. Em uma personificação, exemplos de molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo aqui revelada, que aumenta a estabilidade plasmática incluem pelo menos um dos compostos 3922, 4103, 4596, 4597, 4784, 4792, 4793, 4855, 4856, 5272, 5194, 5112, 5090, 5091, 5092, 5096, 5099, 5100, 5102, 5452, 5128, 5129, 5130, 5271, 5182, 5196, 5270, 5271, 5272, 5197, 5452, 5450, 5198, 5199, 5200, 5264, 5265, 5266, 5267, 5268, 5269, 5391, 5097, 5098, 5101, 5103, 5131, 5526, 5132, 5185, 5186, 5294, 5296, 5297, 5440, 5441, 5442, 5443, 5444, 5445, 5446, 5451, 4983, 4984, 5201, 5202, 5203, 5293, 4992, 5447, 5540, ou 5052 ou qualquer subgrupo de tais compostos. Em outra personificação, exemplos de molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu agonista ou análogo aqui revelada que aumenta a estabilidade plasmática incluem pelo menos um dos compostos 3922, 4103, 4596, 4597, 4855, 4856, 5272, 5194, 5112, 5090, 5091, 5092, 5096, 5099, 5100, 5102, 5452, 5129, 5182, 5196, 5452, 5200, 5267, 5268, 5269, 5391, 5101, 5103, 5131, 5132, 5185, 5186, 5294, 5296, 5297, 5440, 5441, 5442, 5443, 5451, 4983, 4992, ou 5052 ou qualquer subgrupo de tais compostos.

Para avaliar a estabilidade, o composto de interesse é encravado no plasma a uma concentração de 20µg/ml. É incubado a 37°C por 0, 1, 2, 3, 4, 5 horas em triplicado. A cada ponto de tempo, MeOH é adicionado a uma placa de microtitulação com 96 poços e então a amostra é adicionada a

uma taxa de 1 parte de amostra para 4 partes de MeOH para saciar a reação de digestão. As amostras são misturadas com pipeta de multi-canais ou direcionador de líquidos. A placa é então centrifugada por 10 minutos e colocada num auto-amostrador mantido a 10°C. As amostras são então injetadas em um espectrômetro de massa (API 3000, Applied Biosystems) equipado com um auto-amostrador (Leap HTC Pal) e bombas HPLC (Shimadzu LC-10ADVP).

As moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo, podem ser formuladas como composições farmacêuticas para uso em conjunto com os métodos da presente revelação. As composições reveladas aqui podem ser convenientemente fornecidas em forma de formulações adequadas para administração parenteral (incluindo intravenosa, intramuscular e subcutânea) ou nasal ou oral. Em alguns casos, será conveniente fornecer moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo, e outro agente ativo, como outro agente redutor do consumo alimentar, ou diminuidor da glicose plasmática, ou diminuidor de lipídeo plasmático, como a amilina, um agonista de amilina, um CCK, ou uma leptina, ou outro agente de tratamento cardíaco como inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), em uma única composição ou solução para administração em conjunto. Em outros casos, pode ser mais vantajoso administrar o agente adicional separadamente das citadas moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo. Um formato de administração adequado pode ser mais bem determinado por um prático médico para cada paciente individualmente. Carregadores farmacêuticamente aceitáveis e sua formulação estão descritos em tratados de formulações padrão, como Remington's Pharmaceutical Sciences, por E. W. Martin. Ver também Wang, Y. J. e Hanson, M.A., "Parenteral Formulations of Proteins and Peptides: Stability and Stabilizers", "Journal of Parenteral Science and Technology, Relatório Técnico nº 10, Sup. 42:2S (1988).

Os compostos podem ser fornecidos como composições parenterais para injeção ou infusão. Eles podem, por exemplo, ser suspensos em

óleo inerte, adequadamente um óleo vegetal como gergelim, amendoim, óleo de oliva ou outro carregador aceitável. Em uma personificação, eles são suspensos em um carregador aquoso, por exemplo, em uma solução de tampão isotônica a um pH de 3,0 a 8,0 ou a um pH de cerca de 3,5 a 5,0.

5 Em personificações alternativas, o pH pode ser ajustado a uma variação de pH de 5,0 a 8,0. Estas composições podem ser esterilizadas por técnicas convencionais de esterilização, ou podem ser filtradas estéreis. As composições podem conter substâncias auxiliares como necessário para aproximar condições fisiológicas, como agentes tampões de pH. Tampões úteis incluem, por exemplo, tampões de acetato de sódio/ácido acético. Uma forma de
10 preparação de liberação lenta repositória ou "depósito" pode ser usada para que quantidades terapeuticamente eficientes da preparação sejam liberadas na corrente sanguínea durante muitas horas, dias ou semanas após a injeção ou liberação transdérmica. Exemplos de matrizes de liberação sustentada, como PLGA, e suas formulações podem ser encontradas na publicação
15 WO2005/102293A1, por exemplo, que é incorporado por referência em sua totalidade.

A isotonicidade desejada pode ser obtida usando cloreto de sódio ou outros agentes farmacêuticamente aceitáveis como dextrose, ácido
20 bórico, tartarato de sódio, propileno glicol, polióis (como manitol e sorbitol), ou outros solutos orgânicos e inorgânicos. O cloreto de sódio é particularmente útil para tampões contendo íons de sódio.

O termo "excipiente farmacêuticamente aceitável" refere-se a um excipiente para administração de um agente farmacêutico, como uma molécula de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou molécula de exendina ou seu
25 agonista ou análogo. O termo refere-se a qualquer excipiente farmacêutico que possa ser administrado sem toxicidade indevida. Excipientes farmacêuticamente aceitáveis são determinados, em parte, pela composição em particular sendo administrada, assim como pelo método particular usado para
30 administrar a composição. De acordo, existe uma ampla variedade de formulações adequadas de composições farmacêuticas para uso nos métodos da presente revelação (ver, ex., Remington's Pharmaceutical Sciences).

Excipientes adequados podem ser moléculas carregadoras que incluem macromoléculas grandes, lentamente metabolizadas como proteínas, polissacarídeos, ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, ácidos amino poliméricos, copolímeros de aminoácidos, e partículas virais inativas. Outros excipientes exemplares incluem antioxidantes como ácido ascórbico; agentes quelantes como EDTA; carboidratos como dextrina, ciclodextrina, hidroxialquilcelulose, hidroxialquilmetilcelulose, ácido esteárico; líquidos como óleos, água, salina, glicerol e etanol; agentes umidificantes ou emulsificantes; substâncias tampão de pH; e similares. Lipossomos também estão incluídos dentro da definição de excipientes farmacologicamente aceitáveis. Outros exemplos de carregadores e excipientes incluem carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, vários açúcares como lactose, glicose, ou sucrose, ou tipos de amido, derivados da celulose, gelatina, óleos vegetais, polietileno glicóis e solventes fisiologicamente compatíveis.

Certas moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo, podem ser substancialmente insolúveis em água e quase insolúveis na maior parte dos solventes farmacologicamente aceitáveis e em óleos vegetais. Porém, os compostos podem ser solúveis em ácidos graxos de cadeia média (ex., ácido caprílico e ácido cáprico) ou triglicerídeos e possuem alta solubilidade em ésteres de propileno glicol de ácidos graxos de cadeia média. Também contemplados para uso nos métodos da revelação estão composições, que foram modificadas por substituições ou adições de metades químicas ou bioquímicas que as tornam mais adequadas para liberação (ex., aumento da solubilidade, bioatividade, palatabilidade, diminuição de reações adversas, etc.), por exemplo, por esterificação, glicação, PEGilação, etc.

As moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo também podem ser formuladas por administração oral em um sistema de liberação de drogas auto-emulsificante (SEDDS). Formulações com base em lipídeos como SEDDS são particularmente adequadas para compostos de baixa solubilidade, e podem geralmente melhorar a biodisponibilidade oral de tais compostos.

Em uma personificação alternativa, as ciclodextrinas podem ser adicionadas como melhoradores da solubilidade aquosa. As ciclodextrinas incluem derivados de metil, dimetil, hidroxipropil, hidroxietil, glucosil, maltosil, e matotriosil de α -, β - e γ -ciclodextrina. Um melhorador de ciclodextrina e-
5 xemplar é o hidroxipropil- β -ciclodextrina (HBPC), que pode ser adicionado a qualquer uma das composições descritas acima para melhorar as caracterís-
ticas de solubilidade aquosa de moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo. Em uma
personificação, a composição compreende 0,1% a 20% de hidroxipropil- β -
10 ciclodextrina, 1% a 15% de hidroxipropil- β -ciclodextrina, ou 2,5% a 10% de hidroxipropil- β -ciclodextrina. A quantidade de melhorador de solubilidade empregado dependerá da quantidade de moléculas de GLP-1 ou seu ago-
nista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo, na composição.

15 Em outras personificações, melhoradores da absorção podem ser adicionados, incluindo, mas não se limitando, ácidos poliamino catiônicos, como poli-arginina, poli-histidina e poli-lisina. Outros agentes adequa-
dos melhoradores da absorção incluem quitosana e fosfolipídeos como o didecanoil fosfatidilcolina (DDPC).

20 Se desejado, as soluções das composições aqui descritas podem ser espessadas com um agente espessante como a metil-celulose. Elas podem ser preparadas em forma emulsificada, com água em óleo ou óleo em água. Qualquer ampla variedade de agentes emulsificantes farmaceuti-
camente aceitáveis pode ser empregada incluindo, por exemplo, pó de acá-
25 cia, um surfactante não-iônico (como Tween), ou um surfactante iônico (co-
mo sulfatos de álcool poliéter álcali ou sulfonatos, ex., Triton).

As composições podem ser preparadas misturando-se os ingre-
dientes após procedimentos geralmente aceitos. Por exemplo, os compo-
nentes selecionados podem ser misturados simplesmente em um misturador
30 ou outro aparelho padrão para produzir uma mistura concentrada que pode
então ser ajustada à concentração final e viscosidade por adição de água ou
agente espessante e possivelmente um tampão para controlar o pH ou um

soluto adicional para controlar a tonicidade.

Para uso pelo médico, as composições podem ser fornecidas em forma de unidade de dosagem contendo uma quantidade de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou exendina ou seu agonista ou análogo, por exemplo, exendina-3 e/ou exendina-4. Como será reconhecido por aqueles na área, uma quantidade eficiente de agente terapêutico varia com muitos fatores, incluindo a idade e peso do paciente, a condição física do paciente e outros fatores.

A dose exata a ser administrada é determinada pelo médico, e depende, por exemplo, de onde o composto em particular está dentro das variações aqui colocadas. A administração deve começar sempre que um efeito terapêutico é desejado, por exemplo, ao primeiro sinal de sintomas ou logo após o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva ou diabetes. A administração pode ser por injeção, por exemplo, subcutânea ou intramuscular. Compostos oralmente ativos podem ser tomados oralmente, porém as dosagens devem ser aumentadas em 5-20.

A formulação ótima e via de administração de compostos da presente aplicação a um paciente dependem de fatores conhecidos na tecnologia, como uma doença ou distúrbio em particular, o efeito desejado, e o tipo de paciente. Enquanto os compostos tipicamente serão usados para tratar pacientes humanos, também podem ser usados para tratar doenças similares ou idênticas em outros vertebrados, como outros primatas, animais de fazenda como suínos, bovinos e aves, e animais de esporte e estimação como cavalos, cães e gatos.

Em outro aspecto, também é possível combinar moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo, úteis nos métodos aqui revelados, com um ou mais ingredientes ativos úteis na prevenção de insuficiência cardíaca congestiva. Por exemplo, moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo, podem ser combinadas com um ou mais compostos, ex., para insuficiência cardíaca congestiva, para tratamento de obesidade, para diminuição da glicose, etc., como aqui descrito, em for-

ma de dosagem unitária, ou em formas de dosagem separadas pretendidas para administração simultânea ou seqüencial a um paciente com necessidade de tratamento. Quando administrada seqüencialmente, a combinação pode ser administrada em duas ou mais administrações. Em uma personificação alternativa, é possível administrar uma ou mais moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo, e um ou mais ingredientes ativos adicionais por diferentes vias. O artesão habilitado também reconhecerá que uma variedade de ingredientes ativos pode ser administrada em combinação com moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo, que podem atuar para aumentar ou melhorar sinergisticamente a prevenção ou tratamento da condição de interesse, ex., insuficiência cardíaca congestiva.

De acordo com os métodos aqui revelados, moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo podem ser: (1) co-formuladas e administradas ou liberadas simultaneamente em uma formulação combinada; (2) liberadas por alternância ou em paralelo com formulações separadas; ou (3) por qualquer outro regime de combinação de terapias conhecido na tecnologia. Quando liberadas em terapias alternadas, os métodos podem compreender administrar ou liberar os ingredientes ativos seqüencialmente, ex., em soluções separadas, emulsões, suspensões, comprimidos, pílulas, ou cápsulas, ou por injeções diferentes em seringas separadas. Em geral, durante a terapia alternada, uma dosagem eficiente de cada ingrediente ativo é administrada seqüencialmente, ex., serialmente, enquanto na terapia simultânea, dosagens eficientes de dois ou mais ingredientes ativos são administradas juntas. Várias seqüências de terapia de combinação intermitente podem também ser usadas.

Em outra personificação, moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo podem ser usadas para tratamento de insuficiência cardíaca congestiva em combinação com inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA). Em uma personificação, moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas

las de exendina ou seu agonista ou análogo são usadas em combinação com captopril (CAPOTEN®). Em outras personificações, os agentes da revelação podem ser usados em combinação com um ou mais inibidores da ECA adicionais, como benazepril (LOTENSIN®), enalapril (VASOTEC®), lisinopril (PRIVINIL®, ZESTRIL®), fosinopril (MONOPRIL®), ramipril (ALTACE®), perindopril (ACEON®), quinapril (ACCUPRIL®), moexipril (UNIVASC®), e trandolapril (MAVIK®).

Em outra personificação, moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo podem ser usadas para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva em combinação com um ou mais beta bloqueadores, como sotalol (BETAPACE®), timolol (BLOCADREN®), esmolol (BREVIBLOC®), carteolol (CARTROL®), carvedilol (COREG®), nadolol (CORGARD®), propranolol (INDERAL®), propranolol (INDERAL-LA®), betaxolol (KERLONE®), penbutolol (LEVATOL®), metoprolol (LOPRESSOR®), labetalol (NORMODYNE®), acebutolol (SECTRAL®), atenolol (TENORMIN®), metoprolol (TOPROL-XL®), labetalol (TRANDATE®), pindolol (VISKEN®), e bisoprolol (ZEBETA®).

Em outra personificação, moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo podem ser usadas no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva em combinação com um ou mais bloqueadores do receptor de angiotensina II (ARB), como candesartan cilexetil (ATACAND®), irbesartan (AVAPRO®), losartan (COZAAR®), valsartan (DIOVAN®), telmisartan (MICARDIS®), e eprosartan mesilato (TEVETEN®).

Em outra personificação, moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo podem ser usadas no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva em combinação com um ou mais inibidores da vasoceptidase. Os inibidores da vasoceptidase incluem inibidores NEP/ECA que possuem endopeptidase natural (NEP) e atividade inibitória da ECA. Exemplos de inibidores NEP/ECA incluem, mas não se limitam, tióis de benzapinona tricíclica, omapatrilat, gemopatrilat, mixanpril, racecadotril, fasidotril, sampatrilat, MDL 100.240 Z13752A,

BMS189921, BMS182657, e CGS 30008. Exemplos de inibidores da NEP/ECA adequados para uso incluem aqueles revelados na Pat. EUA Nº 5,362,727, 5,366,973, 5,225,401, 4,722,810, 5,223,513, 4,749,688, e 5,552,397.

- 5 Moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo podem ser usadas no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva em combinação com qualquer terapia para insuficiência cardíaca congestiva conhecida na tecnologia. Por exemplo, em uma personificação, moléculas de GLP-1 ou seu agonista ou análogo,
- 10 go, ou moléculas de exendina ou seu agonista ou análogo podem ser usadas no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva em combinação com aparelhos terapêuticos como a resincronização cardíaca.

- Para auxiliar na compreensão da presente invenção, os seguintes exemplos são incluídos. Os experimentos relacionados a esta invenção
- 15 não devem, é claro, ser construídos como especificamente limitando a invenção e tais variações da invenção, agora conhecidas ou mais tarde desenvolvidas, que devem estar dentro do alcance dos conhecidos da tecnologia, que devem ser considerados como dentro do escopo da invenção como aqui descrito e também reivindicado. Cada referência aqui citada é incorporada
- 20 por referência em sua totalidade.

EXEMPLOS

Exemplo 1. Ensaio de Ligante de Receptores

- As membranas são preparadas de culturas confluentes de células de RINm5f expressando receptores endógenos de GLP-1. As membranas
- 25 são incubadas com [125I] GLP-1 humano (2000 Ci/mmol) e com peptídeos não-marcados por 60 minutos a temperatura ambiente em placas de poliestireno de 96 poços. Os conteúdos do poço são colhidos em placas de fibra de vidro com 96 poços usando-se um coletor de placas Perkin Elmer. As placas de fibra de vidro secas são combinadas com cintilante e contadas
- 30 em contador de cintilação Perkin Elmer.

Exemplo 2. Ensaio de Ciclase

Ensaio de GLP/GIP/CT Ciclase (RIN)

Cinco μ l de peptídeos diluídos serialmente são transferidos para a placa de ensaio de 384 poços. Células de insulinoma de pâncreas de rato (RIN-m5f) são destacadas de um frasco de cultura de tecidos com Verseno e lavadas uma vez em tampão. Então as células RIN-m5f são re-suspendidas em tampão a $2,5 \times 10^6$ células/ml. Então 10 μ l de células ($2,5 \times 10^4$ células) são adicionados a todos os poços da placa de ensaio e as células são estimuladas a temperatura ambiente no escuro por 30 minutos. A reação é terminada com 10 μ l de tampão de lise e incubada a temperatura ambiente por 4 horas no escuro. O conteúdo de AMPc é medido usando o kit de ensaio Perkin Elmer AlphaScreen™ AMPc e os resultados são lidos em um fluorômetro de fusão Perkin Elmer. O ensaio é completado em placas de 384 poços a volumes de 25 microlitros.

15 GLP-1 Ciclase (6-23)

Cinco μ l de peptídeos diluídos serialmente são transferidos para a placa de ensaio de 384 poços. Células de carcinoma de tireóide de rato (6-23) são destacadas de um frasco de cultura de tecidos com Verseno e lavadas uma vez em tampão. Então as células RIN-m5f são re-suspendidas em tampão a $3,0 \times 10^6$ células/ml. Então 10 μ l de células ($3,0 \times 10^4$ células) são adicionados a todos os poços da placa de ensaio e as células são estimuladas a temperatura ambiente no escuro por 30 minutos. A reação é terminada com 10 μ l de tampão de lise e incubada a temperatura ambiente por 4 horas no escuro. O conteúdo de AMPc é medido usando o kit de ensaio Perkin Elmer AlphaScreen™ AMPc e os resultados são lidos em um fluorômetro de fusão Perkin Elmer. O ensaio é completado em placas de 384 poços a volumes de 25 microlitros.

Exemplo 3. Ensaio de Diminuição de Glicose

Camundongos fêmeas NIH/Swiss (~8-20 semanas de idade), (Harlan, Indianápolis, IN, EUA), alojados 3 camundongos por gaiola, são permitidos acesso ad libitum a alimento e água até o início do experimento. A duas horas antes do tratamento, o acesso ao alimento é restrito.

No momento do tratamento, a ponta da cauda é espetada com uma agulha para obter 1 µl de sangue como amostra de sangue controle “pré-tratamento”. Logo imediatamente, cada camundongo é injetado intraperitonealmente (IP) com uma amostra de teste (1 nmol/kg ou 2 nmol/kg) ou 200 µl de veículo (10% de salina DMSO). Amostras de sangue adicionais são coletadas a 30, 60, 120, 180 e 240 minutos após a injeção.

A glicose sanguínea é medida com um biosensor de glicose oxidase (OneTouch® Ultra® (LifeScan, Inc., uma companhia Johnson & Johnson, Milpitas, CA)). A cada ponto de tempo, o efeito da amostra de teste é expresso como a mudança de porcentagem na glicose sanguínea relativa aos camundongos injetados apenas com veículo. As amostras de teste e veículos controle são também comparadas com seus respectivos controles “pré-tratamento”.

Efeitos significantes de amostras de teste são identificados por ANOVA ($p < 0,05$). Onde uma diferença significativa existiu, as médias do teste são comparadas com a média do controle com o pós-teste de Dunnett usando o GraphPad Prism versão 4.00 para Windows, GraphPad Software, San Diego, Califórnia, EUA, WWW.graphpad.com).

Análogos da exendina aqui revelados mostraram eficientemente diminuir a glicose sanguínea relativa ao veículo controle. Ver, ex., Tabela 1 e Figuras 1A-B.

Exemplo 4. Ensaio de Consumo Alimentar

Todos os camundongos (camundongos NIH:Swiss) são alojados em um ambiente estável de 22 (± 2)°C, 60 (± 10)% de umidade e um ciclo claro:escuro 12:12, com luzes a 0300. Os camundongos são alojados em grupos de três em gaiolas padronizadas com acesso ad libitum ao alimento (Teklad: LM 485, Madison, WI), e água, exceto quando notado, por pelo menos duas semanas antes dos experimentos.

Todos os experimentos são conduzidos entre as horas 0700 e 0900. Os camundongos são privados de alimento (o alimento é retirado a 1530 hs de todos os animais um dia antes do experimento). Todos os camundongos recebem uma injeção intraperitoneal (200 µl) de qualquer veícu-

lo (10% salina DMSO) ou composto de teste a 1 mg/kg e são imediatamente apresentados com um pellet de alimento pré-pesado (Teklad LM 485). O pellet de alimento é pesado a intervalos de 30-minutos, 1-hora e 2 horas para determinar a quantidade de alimento ingerida.

5 Os efeitos significantes da amostra teste são identificados por ANOVA ($p < 0,05$). Onde uma diferença significativa existiu, as médias do teste são comparadas com a média do controle com o pós-teste de Dunnett usando o GraphPad Prism versão 4.00 para Windows, GraphPad Software, San Diego, Califórnia. Ver, ex., Tabela 1.

10 Exemplo 5. Modelo Animal CHF induzido por IM

Ratos Sprague Dawley passam por ligação da coronária esquerda para induzir infarto do miocárdio (IM) e subsequente insuficiência cardíaca congestiva. Alguns ratos passam por cirurgia simulada. Iniciando duas semanas após a ligação da coronária, os ratos são tratados com GLP-1 (2,5
15 ou 25 pmol/kg/min), [Leu14]-Exendina-4 amida (1,67 ou 5 pmol/kg/min) ou veículo por 11 semanas via infusão subcutânea. A função e remodelamento cardíaco são avaliados por ecocardiografia. Ao final do estudo, os ratos passam por teste de exercícios, medições hemodinâmicas e jejum (12 horas de jejum), concentração de insulina e glicose foram medidas e a Avaliação do
20 Modelo de Homeostase (HOMA), um grande índice para resistência à insulina, é calculado. O consumo de Pico de Oxigênio durante o exercício é medido por calorimetria indireta.

A ecocardiografia transtorácica em Doppler é realizada. Brevemente, imagens de eixo curto são obtidas a nível de músculo papilar e o rastreamento guiado por modo M 2D são registrados a uma velocidade de 100
25 mm/s. Dimensões diastólica final (LVEDD) e sistólica final ventriculares esquerdas (LVESD) são medidas de acordo com o método de ponta da American Society for Echocardiography. O volume atrial esquerdo (LAV) e fração de ejeção são medidas e calculadas a partir da visão do eixo longo.

30 O espectro Doppler de ondas de pulso do fluxo de entrada mitral é obtido do ponto de vista apical de 5 câmaras. O volume da amostra é colocado na ponta das folhas mitrais e ajustado à posição da velocidade máxi-

ma. O pico de ondas de preenchimento precoces (E) e tardias (A) é medido e a taxa E/A é calculada. O tratamento crônico com GLP-1 ou composto 4103 melhora a função sistólica e diastólica cardíaca após ICC induzida por IM. Fig. 2A-C. As designações "L" e "H" indicam dose alta e baixa da droga, respectivamente. (Taxa E/A e volume atrial esquerdo (LAV) representam a função diastólica cardíaca; a fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) representa a função sistólica cardíaca.)

O tratamento crônico com GLP-1 ou composto 4103 atenua o alargamento do tamanho da câmara ventricular esquerda após a ICC induzida por IM. Fig. 3A-B. Designações "L" e "H" indicam a dose baixa e alta da droga, respectivamente. O tamanho da câmara ventricular esquerda é representado pela dimensão diastólica final de ventrículo esquerdo (LVEDD) e dimensão sistólica final de ventrículo esquerdo (LVESD). LVEDD e LVESD são medidos de acordo com o método de ponta da American Society for Echocardiography.

O tratamento crônico com GLP-1 ou composto 4103 atenua a resistência à insulina e melhora a sensibilidade de insulina após ICC induzida por IM. Fig. 4A-C. Designações "L" e "H" indicam a dose baixa e alta da droga, respectivamente. A hiperinsulinemia e hiperglicemia ocorrem a 13 semanas pós IM em grupos controle não-tratados. Como mostrado, o tratamento crônico pode normalizar a insulina plasmática em jejum e nível de glicose e melhorar a sensibilidade à insulina (como medido pelo Modelo de Avaliação de Homeostase (HOMA), um grande índice para resistência à insulina).

Figs. 5A-C demonstram que o tratamento crônico com GLP-1 ou composto 4103 melhora a capacidade de exercícios e eficiência após a ICC induzida por IM. Designações "L" e "H" indicam a dose baixa e alta da droga, respectivamente. No momento do teste de exercício, dois ratos são colocados simultaneamente em uma esteira de duas pistas (Columbus Instruments, Columbus, OH) a uma constante de 5% graus fechada por uma câmara metabólica (Oxymax Deluxe, Columbus Instruments) através da qual o fluxo de ar passa a uma velocidade constante. As medições basais são obti-

das por um período de 8-10 minutos. A esteira é então iniciada a 8m/min por 3 minutos, seguida por 12 m/min por 3 minutos e então mantida a 18m/min até a exaustão dos ratos. O ponto final do teste de esteira é determinado pela incapacidade do rato em manter o passo da esteira e aterrissar na grade de choque elétrico por mais de 6 segundos. A capacidade de exercícios (EC) é calculada como $EC (kgm) = \text{peso corporal (kg)} \times \text{grau da nota} \times \text{distância percorrida}$. O consumo de oxigênio (VO_2), produção de dióxido de carbono (VCO_2) são medidos como descrito. Dentro de 1 minuto após o teste de esteira, o lactato plasmático e glicose são medidos. O teste de esteira é executado e analisado por um investigador que é cego ao estudo.

As Fig. 6A-C demonstram que o tratamento crônico com GLP-1 ou composto 4103 resulta em um nível de lactato plasmático atenuado na base e melhora a capacidade de exercícios para a taxa pico de lactato após a ICC induzida por IM. Designações "L" e "H" indicam a dose baixa e alta da droga, respectivamente.

O tratamento em longo prazo com GLP-1, uma exendina, ou agonista de GLP-1 pode melhorar a função cardíaca, atenuar o remodelamento cardíaco e melhorar a capacidade de exercícios em um modelo animal com insuficiência cardíaca congestiva. O tratamento crônico com GLP-1, uma exendina, ou um agonista de exendina ou GLP-1 também melhora o desempenho em exercícios e melhora a sensibilidade à insulina associada com ICC. O GLP-1 e incretina imitam a mimética, assim representando uma abordagem terapêutica potencialmente nova para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva.

Exemplo 6. GLP-1 Usado em Combinações com Inibidores da ECA para o Tratamento de Insuficiência Cardíaca Congestiva

Ratos Sprague Dawley passam por ligação da coronária esquerda para induzir infarto do miocárdio (IM) e subsequente insuficiência cardíaca congestiva como descrito no Exemplo 5. Iniciando duas semanas após a ligação da coronária, os ratos são tratados com GLP-1, captopril (150 mg/kg/D/oral; "Cap"), terapia de combinação (GLP-1 e captopril; "GLP+Cap"), ou veículo por 11 semanas. O GLP-1 foi fornecido a 25

pmol/kg/min subcutaneamente, e captopril foi fornecido a 150 mg/kg/D oralmente. A terapia de combinação com GLP-1 e captopril possui um efeito aditivo na recuperação da taxa E/A, uma medição da função diastólica cardíaca. Fig. 7A-B.

5 As Figs. 8A-B demonstram que a terapia de combinação de GLP-1 e captopril possui um efeito aditivo na melhora da contratilidade cardíaca. A porcentagem de encurtamento fracionário é calculada a partir de LVEDD e LVESD, e é uma medição da contratilidade do músculo cardíaco. A terapia de combinação com GLP-1 e captopril possui um efeito aditivo na
10 atenuação do alargamento do tamanho da câmara de ventrículo esquerdo, Fig. 9A-B, e melhora a capacidade de exercícios e eficiência em ratos ICC-IM. Fig 10A-B. A terapia de combinação com GLP-1 e captopril possui um efeito aditivo na resposta da capacidade de exercícios à taxa de pico de lactato, e lactato plasmático de base, após ICC induzida por IM. Fig. 11A-B.

15 Levando-se estes resultados juntos, mostra que a terapia de combinação de GLP-1 e captopril fornece efeitos cardioprotetores adicionais no estágio inicial de insuficiência cardíaca congestiva.

Exemplo 7. Modelo de Triagem ICC-IM

20 Ratos Sprague Dawley passam por ligação da coronária esquerda para induzir infarto do miocárdio (IM) e subsequente insuficiência cardíaca congestiva como descrito no Exemplo 5. Iniciando duas semanas após a ligação da coronária, os ratos são tratados com compostos de teste a 5 µ/kg/dia ou 10 µg/kg/dia, ou veículo por 11 semanas. A taxa E/A é medida em uma semana, de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 5. O
25 HOMA é medido em três semanas, de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 5. Como mostrado, este modelo de triagem pode ser usado para identificar análogos de exendina capazes de melhorar a função cardíaca e sensibilidade à insulina após ICC induzida por IM. Fig. 12A-B.

SEQÜÊNCIA DE LISTAGEM

<110> AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.

<120> COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
CONGESTIVA

<130> 0233WO

<140>

<141>

<150> 60/808,810

<151> 2006-05-26

<160> 106

<170> Patente Int. Versão 3.3

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> Seqüência Artificial

<220>

<223> Descrição da Seqüência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 1

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> 2

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 2

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> 3

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 3

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> 4

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 4

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> 5

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 5

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> 6

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 6

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 Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 7

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 7

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 Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 8

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 8

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 9

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 9

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 Gln Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 10

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 10

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 11

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 11

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Phe Ser Lys Gln Leu Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 12

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)

<223> D(OMe)

<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 Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 13

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (9)

<223> D(OMe)

<400> 13

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 Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 14

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<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 Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 15

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

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

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 16

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 16

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 Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Leu Pro Pro Pro Ser

35

<210> 17

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 17

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 Gln Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Pro Pro Pro Pro Ser
35

<210> 18

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 18

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 Gln Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Thr Pro Pro Pro Ser
35

<210> 19

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 19

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 Gln Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Val Pro Pro Pro Ser
35

<210> 20

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 20

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 Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Arg Pro Pro Pro Ser

35

<210> 21

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 21

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 Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Lys Pro Pro Pro Ser

35

<210> 22

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 22

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 23

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 23

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

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 24

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 24

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Trp Ser Lys Gln Leu Glu Glu

1

5

10

15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 25

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 25

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 26

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 26

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 27

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 27

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 28

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 28

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu

1 5 10 15

Lys Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 29

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 29

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu

1 5 10 15

Lys 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> 30

<211> 39

<212> PRT

<213> Seqüência Artificial

<220>

<223> Descrição da Seqüência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 30

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 31

<211> 39

<212> PRT

<213> Seqüência Artificial

<220>

<223> Descrição da Seqüência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 31

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

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 32

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 32

His Gly Glu Gly Thr Tyr Thr Asn Asp Val Thr Glu Tyr Leu Glu Glu

1

5

10

15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 33

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 33

His Gly Glu Gly Thr Tyr Thr Asn Asp Val Thr Glu Tyr 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> 34

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 34

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 35

<211> 38

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 35

His Gly Glu Gly Thr Tyr Thr Asn Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1

5

10

15

Gln Ala Ala Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Gln Gly Gly Pro Ser Ser

20

25

30

Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 36

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 36

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu

1 5 10 15

Arg Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 37

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 37

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Lys Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 38

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 38

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 Tyr Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 39

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 39

His Gly Glu Gly Thr Tyr Thr Asn Asp Val Thr Glu Tyr 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> 40

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<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 Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 41

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 41

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 42

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 42

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

Lys 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> 43

<211> 32

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 43

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 Ile Pro Ser
20 25 30

<210> 44

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 44

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Val Lys Ile Leu Glu Ala

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 45

<211> 32

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 45

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 Gly Ser Trp Gly Ile Pro Ser

20 25 30

<210> 46

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29)

<223> OctG

<400> 46

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 Gln Xaa Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 47

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)

<223> OctG

<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 Trp Leu Lys Gln Gly Xaa Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 48

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> OctG

<400> 48

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 Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Xaa Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 49

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> OctG

<400> 49

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 Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Xaa Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 50

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> OctG

<400> 50

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 Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Xaa Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 51

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> OctG

<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 Trp Leu Lys Asn Gly Lys Pro Lys
20 25 30

Lys Xaa Arg Tyr Ser
35

<210> 52

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (35)

<223> OctG

<400> 52

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

Lys Glu Xaa Ile Ser

35

<210> 53

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> OctG

<400> 53

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 Trp Leu Lys Asn Gly Lys Pro Lys

20

25

30

Lys Xaa Arg Tyr Ser

35

<210> 54

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> OctG

<400> 54

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 Lys Pro Lys

20

25

30

Lys Xaa Arg Tyr Ser

35

<210> 55

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio

sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)

<223> OctG

<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 Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Xaa Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 56

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio

sintético

<400> 56

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 Ile Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Lys Glu Ile Ile Ser

35

<210> 57

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio

sintético

<400> 57

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Thr Gln Gln Leu Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Ile Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Lys Glu Ile Ile Ser

35

<210> 58

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 58

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Ile Gln Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Lys Glu Ile Ile Ser
35

<210> 59

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 59

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

Lys Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Ile Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Lys Glu Ile Ile Ser

35

<210> 60

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 60

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 Gln Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Lys Glu Ile Ile Ser

35

<210> 61

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<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 Trp Leu Lys Gln Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Lys Glu Ile Ile Ser
35

<210> 62

<211> 31

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<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 Trp Leu Ile Lys Gly Arg Pro
20 25 30

<210> 63

<211> 31

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 63

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 Gln Gly Lys Pro

20 25 30

<210> 64

<211> 31

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<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 Trp Leu Ile Gln Gly Lys Pro

20

25

30

<210> 65

<211> 31

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 65

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 Ile Lys Gly Lys Pro

20

25

30

<210> 66

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 66

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 Gln Gly Lys Pro Lys

20

25

30

Lys Ile Arg Tyr Ser

35

<210> 67

<211> 38

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 67

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 Lys Pro

20

25

30

Lys Lys Ile Arg Tyr Ser

35

<210> 68

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 68

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 Lys Pro Gly

20 25 30

Lys Gly Lys Ile Arg Tyr Ser

35

<210> 69

<211> 36

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 69

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 Pro Gly Gly Lys

20 25 30

Glu Ile Ile Ser

35

<210> 70

<211> 38

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 70

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 Gly
20 25 30

Gly Lys Glu Ile Ile Ser

35

<210> 71

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 71

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 Lys Pro Lys

20 25 30

Lys Ile Arg Tyr Ala

35

<210> 72

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 72

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 Lys Pro Lys

20 25 30

Lys Ile Ala Tyr Ser

35

<210> 73

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 73

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 Lys Pro Lys

20

25

30

Lys Ala Arg Tyr Ser

35

<210> 74

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 74

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 Lys Pro Lys

20

25

30

Ala Ile Arg Tyr Ser

35

<210> 75

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 75

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 Lys Pro Ala

20

25

30

Lys Ile Arg Tyr Ser

35

<210> 76

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 76

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

Lys Glu Ile Ile Ala
35

<210> 77

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 77

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

Lys Glu Ile Ala Ser

35

<210> 78

<211> 37

<212> PRT

<213> Seqüência Artificial

<220>

<223> Descrição da Seqüência Artificial: Polipeptídio
sintético

<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 Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Lys Ala Ile Ile Ser

35

<210> 79

<211> 39

<212> PRT

<213> Seqüência Artificial

<220>

<223> Descrição da Seqüência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 79

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 Lys Pro Gly

20 25 30

Gly Lys Lys Ile Arg Tyr Ser

35

<210> 80

<211> 33

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 80

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 Gly Gly

20 25 30

Gly

<210> 81

<211> 33

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 81

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 Gly Gly

20 25 30

Gly

<210> 82

<211> 37

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 82

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 Gly Gly

20

25

30

Gly Gly Ile Pro Ile

35

<210> 83

<211> 38

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 83

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 Pro Ser

20

25

30

Gly Gly Gly Ile Pro Ile

35

<210> 84

<211> 36

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 84

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 Gly Gly
20 25 30

Gly Ile Pro Ile
35

<210> 85

<211> 30

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 85

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> 86

<211> 30

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 86

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> 87

<211> 41

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 87

His Ala His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu

1

5

10

15

Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly Gly

20

25

30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

40

<210> 88

<211> 42

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 88

His Ala Glu His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln

1

5

10

15

Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Gln Gly

20

25

30

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

40

<210> 89

<211> 43

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 89

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

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

Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 90

<211> 41

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 90

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

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

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 91

<211> 41

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 91

His Ser His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu

1

5

10

15

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

20

25

30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

40

<210> 92

<211> 41

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 92

Tyr Pro His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 93

<211> 30

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 93

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> 94

<211> 41

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (36)

<223> OctG

<400> 94

His Ala His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Ser Ser Xaa Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 95

<211> 45

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 95

His Ala His Ala His Ala His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu

1 5 10 15

Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu

20

25

30

Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

40

45

<210> 96

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 96

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> 97

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio

sintético

<400> 97

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

20 25

<210> 98

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio

sintético

<400> 98

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Val Gln Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Val Glu Phe Leu Lys Asn

20 25

<210> 99

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 99

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Val Lys Ile Leu Glu Ala

1 5 10 15

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

20 25

<210> 100

<211> 39

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (14)

<223> OctG

<400> 100

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 Gln Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 101

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 101

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Leu Glu

1

5

10

15

Glu Ala Val Arg Leu Lys Val Glu Phe Leu Lys Asn

20

25

<210> 102

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 102

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Gln Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Leu Asn Glu Phe Leu Lys Asn

20 25

<210> 103

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 103

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Val Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Lys Asn Glu Phe Leu Lys Asn

20 25

<210> 104

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 104

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Val Leu Glu

1 5 10 15

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

20 25

<210> 105

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 105

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Gln Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Leu Val Glu Phe Leu Lys Asn

20 25

<210> 106

<211> 28

<212> PRT

<213> Sequência Artificial

<220>

<223> Descrição da Sequência Artificial: Polipeptídio
sintético

<400> 106

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

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

REIVINDICAÇÕES

1. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 4) HGDGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS.
2. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
5 (SEQ ID NO: 5) HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS.
3. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 6) HGEGTFTSDLSKQMEEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS.
4. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 7) HGEGTFTSDLSKQAEAAAAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS.
- 10 5. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 8) HGEGTFTSDLSKQIEAAAAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS.
6. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 9) HGEGTFTSDLSKQLEAAAAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS.
7. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
15 (SEQ ID NO: 10) HGEGTFTSDLSKQLEAAAAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS.
8. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 11) HGEGTFTSDLSKQLEAAAAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS.
9. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 12) HGEGTFTS[D(Ome)] LSKQLEAAAAVRLFIE-
20 WLKQGGPSSGAPPPS.
10. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 13) HGEGTFTS[D(Ome)] LSKQAEAAAAVRLFIE-
WLKQGGPSSGAPPPS.
11. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
25 (SEQ ID NO: 14) HGEGTFTSDLSKQLEAAAAVRLFIEWLKQGGPSSGFPPPS.
12. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 15) HGEGTFTSDLSKQLEAAAAVRLFIEWLKNGGPSSGFPPPS.
13. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 16) HGEGTFTSDLSKQLEAAAAVRLFIEWLKQGGPSSGLPPPS.
- 30 14. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 17) HGEGTFTSDLSKQLEAAAAVRLFIEWLKQGGPSSGPPPPS.
15. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos

16. (SEQ ID NO: 18) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGTPPPS.

17. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 19) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGVPPPS.

5 18. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 20) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-GRPPPS.

19. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 21) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGKPPPS.

10 20. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 22) HGEGTFTSNLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS.

21. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 23) HGEGTFTSDKSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-GAPPPS.

15 22. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 24) HGEGTFTSDWSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-GAPPPS.

20 23. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 25) HGEGTFTSDESKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-GAPPPS.

24. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 26) HGEGTFTSDVTQQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-GAPPPS.

25 25. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 27) HGEGTFTSDLSKQLEEEKAAKEFIEWLKQGGPSS-GAPPPS.

26. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 28) HGEGTFTSDLSKQLEEEKAVRLFIEWLKQGGPSS-GAPPPS.

30 27. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 30) HGEGTYTNDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-GAPPPS.

28. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 31) HEGTFTSDVTEYLEEEAVRLFIEWLKQGGPSSGAPPPS.

29. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 32) HEGTYTNDVTEYLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-
5 GAPPPS.

30. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 33) HEGTYTNDVTEYLEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS.

31. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 34) HEGTYTNDVSSYLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-
10 GAPPPS.

32. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 35) HEGTYTNDVSSYLEGQAARLFIEWLKNGGPSS-
GAPPPS.

33. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
15 (SEQ ID NO: 36) HEGTFTSDLSKQLEERAVRLFIEWLKQGGPSS-
GAPPPS.

34. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 37) HEGTFTSDLSKQKEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-
GAPPPS.

20 35. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 38) HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEYLKNGGPSSGAPPPS.

36. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 39) HEGTYTNDVTEYLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-
GAPPPS.

25 37. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 40) HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGFPPPS.

38. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 41) HEGTFTSDLSKQSEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-
GAPPPS.

30 39. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 46) HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQ[OctG] GPSS-
GAPPPS.

40. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 47) HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQG[OctG] PSS-
GAPPPS.

5 41. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 48) HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS
[OctG]APPPS.

10 42. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 49) HEGTFTSDLSKQAEEDAVRLFIEWLKQGPSS[OctG]
APPPS.

43. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 50) HEGTFTSDLSKQAEEDAVRLFIEFLKNGPSS[OctG]
APPPS.

15 44. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 51) HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGKPKK[OctG]
RYS-OH.

45. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 52) HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGPSKE[OctG]IS-
OH.

20 46. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 53) HEGTFTSDLSKQAEEDAVRLFIEWLKNGKPKK[OctG]
RYS-OH.

25 47. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 54) HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKNGKPKK[OctG]
RYS-OH.

48. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 56) HEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLIQGGPSKEIIS-OH.

49. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 57) HEGTFTSDVTQQLEEEAVRLFIEWLIQGGPSKEIIS-OH.

30 50. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 58) HEGTFTSDLSKQLEEKAAKEFIEWLIQGGPSKEIIS-OH.

51. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos

(SEQ ID NO: 59) HGEGTFTSDLSKQLEEKAVRLFIEWLIQGGPSKEIIS-OH.

52. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 60) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSKEIIS-OH.

53. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
5 (SEQ ID NO: 62) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLIKGRP-OH.

54. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 66) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGKPKKIRYS-OH.

55. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 63) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGKP-OH.

10 56. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 64) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLIQGKP-OH.

57. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 67) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGGKPKKIRYS-OH.

15 58. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 68) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGKPGGKIRYS-OH.

59. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 69) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNPGGKEIIS-OH.

20 60. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 70) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGGPGGKEIIS-OH.

61. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 80) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVK-
25 GRGGG[DPP4I1].

62. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 81) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVK-
GRGGG[DPP4I2].

63. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
30 (SEQ ID NO: 82) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGGGGIPI.

64. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 83) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRPSGGGIPI.

65. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 84) HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRGGGIPI.

66. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 85) [VPI1]-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR.

5 67. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 86) [VPI1]-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR.

68. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 87) HAHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-
GAPPPS.

10 69. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 88) HAEHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-
GAPPPS.

70. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 89) HAEGHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKQGGPSS-
15 GAPPPS.

71. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 90) YAHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGGPSS-
GAPPPS.

72. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
20 (SEQ ID NO: 91) HSHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGGPSS-
GAPPPS.

73. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 92) YPHGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKNGGPSS-
GAPPPS.

25 74. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 93) Ado-HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR.

75. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 96) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEFLKN.

76. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
30 (SEQ ID NO: 97) HGEGTFTSDLSKQLEEEAVRLFIEWLKN.

77. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos
(SEQ ID NO: 101) HGEGTFTSDLSKQLLEEAVRLKVEFLKN.

78. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 102) HGEGTFTSDLSKQLQEEAVRLLNEFLKN.

79. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 103) HGEGTFTSDLSKQVEEEAVRLKNEFLKN.

5 80. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 104) HGEGTFTSDLSKQVLEEAVRLLIEFLKN.

81. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 98) HGEGTFTSDLSKQVQEEAVRLFVEFLKN.

10 82. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 105) HGEGTFTSDLSKQQEEEEAVRLLVEFLKN.

83. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 106) HGEGTFTSDLSKQQLEEA VRLFNEFLKN.

84. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 99) HGEGTFTSDLVKILEAEAVRK FIEFLKN.

15 85. Polipetídeo compreendendo a seqüência de aminoácidos (SEQ ID NO: 100) HGEGTFTSDLSK[OctG] EEEAVRLFIEWLKQGGPSS-GAPPPS.

20 86. Método para prevenir ou tratar a insuficiência cardíaca congestiva compreendendo a administração a um paciente em necessidade de prevenção ou tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, uma quantidade de pelo menos um dos peptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes eficaz para tratar ou prevenir a insuficiência cardíaca congestiva.

25 87. Método para melhora da função cardíaca associada a insuficiência cardíaca congestiva compreendendo a administração a um paciente em necessidade de prevenção ou tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para melhorar a função cardíaca.

30 88. Método para atenuar o remodelamento cardíaco compreendendo a administração a um paciente em necessidade de atenuação do remodelamento cardíaco, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para atenuar o re-

modelamento cardíaco.

89. Método para limitar o tamanho do infarto compreendendo a administração a um paciente em necessidade de limitação do tamanho do infarto, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para limitar o tamanho do infarto.

90. Método de atenuar a resistência à insulina compreendendo a administração a um paciente em necessidade de limitar a resistência à insulina, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para limitar a resistência à insulina.

91. Método para melhorar a capacidade de exercícios em um paciente com insuficiência cardíaca congestiva compreendendo a administração a um paciente em necessidade de melhorar a capacidade de exercícios, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para melhorar a capacidade de exercícios.

92. Método para tratar a diabetes mellitus compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para tratar a diabetes mellitus.

93. Método para tratar a resistência à insulina compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para tratar a resistência à insulina.

94. Método para tratar a hiperglicemia pós-prandial compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para tratar a hiperglicemia pós-prandial.

95. Método para diminuir a glicose sanguínea compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal diminuição, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para diminuir a glicose sanguínea.

96. Método para tratar a resposta da estimulação de insulina

compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal resposta de insulina, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para estimular uma resposta à insulina.

5 97. Método para reduzir o consumo de alimentos compreendendo a administração a um paciente em necessidade ou desejo de tal redução, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para reduzir o consumo de alimentos.

10 98. Método para reduzir o apetite compreendendo a administração a um paciente em necessidade ou desejo de tal redução, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para reduzir o apetite.

15 99. Método para tratar a obesidade compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para tratar a obesidade.

20 100. Método para tratar a doença cardíaca relacionada à obesidade compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para tratar a doença cardíaca relacionada à obesidade.

25 101. Método para tratar a dislipidemia compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para diminuir os lipídeos plasmáticos.

30 102. Método para tratar a hipertrigliceridemia compreendendo a administração a um paciente em necessidade de tal tratamento, uma quantidade de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos nas reivindicações de 1 a 84 eficaz para diminuir os triglicerídeos plasmáticos.

103. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para tratar ou prevenir a insuficiência cardíaca congestiva.

104. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para melhorar a função cardíaca associada com insuficiência cardíaca congestiva.

5 105. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para atenuar o remodelamento cardíaco.

106. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para limitar o tamanho do infarto.

10 107. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para atenuar a resistência à insulina.

108. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para melhorar a capacidade de exercícios em um paciente que possua insuficiência cardíaca congestiva.

15 109. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para tratar diabetes mellitus.

20 110. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para tratar a resistência à insulina.

111. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para tratar a hiperglicemia pós-prandial.

25 112. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para diminuir a glicose sanguínea.

113. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para estimular a liberação de insulina.

30 114. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para reduzir o consumo alimentar.

115. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para reduzir o apetite.

116. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para tratar a obesidade.

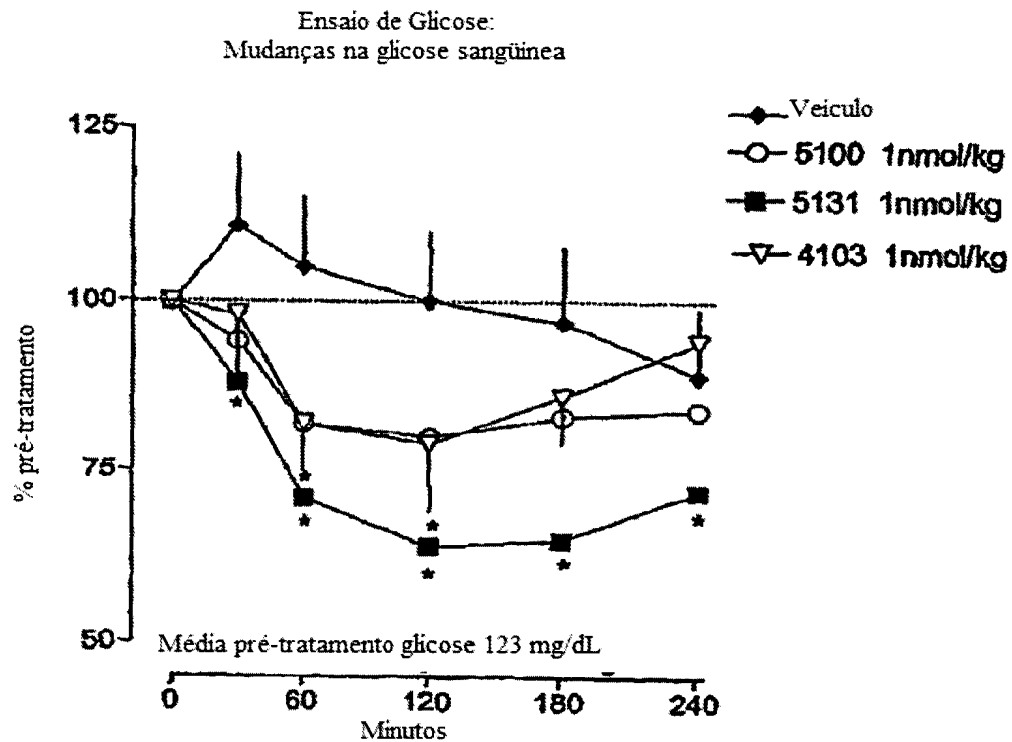
5 117. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para tratar a obesidade relacionada a doença cardíaca.

10 118. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para tratar a obesidade relacionada à insuficiência cardíaca congestiva.

119. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para tratar a dislipidemia.

120. Uso de pelo menos um dos polipeptídeos como definidos em qualquer uma das reivindicações de 1 a 84 para a hipertrigliceridemia.

Fig 1A



Pontos representam média $\pm$ dp. O peptídeo foi injetado IP a $t=0$ imediatamente após a amostra de base em camundongos com jejum de 2 horas NIH/Suíços.

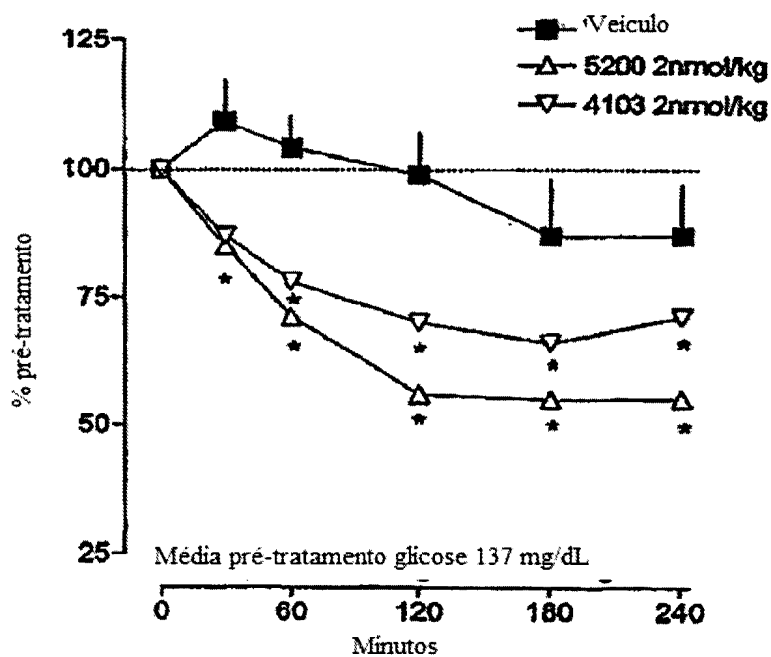
As amostras foram retiradas a $t=30, 60, 120, 180$ e 240 min.

A glicose sanguínea foi medida com um OneTouch® Ultra® (Life Scan, Inc. uma companhia Johnson & Johnson, Milpitas, CA)

* $p < 0.05$ vs. Veículo controle; ANOVA, teste de Dunnett

Fig 1B

Ensaio de Glicose:
Mudanças na glicose sanguínea



Pontos representam média $\pm$ dp. O peptídeo foi injetado IP a $t=0$ imediatamente após a amostra de base em camundongos com jejum de 2 horas NIH/Suíços.

As amostras foram retiradas a $t=30, 60, 120, 180$ e 240 min.

A glicose sanguínea foi medida com um OneTouch®Ultra® (Life Scan, Inc. uma companhia Johnson & Johnson, Milpitas, CA)

* $p < 0.05$ vs. Veículo controle; ANOVA, teste de Dunnett

Fig 2A

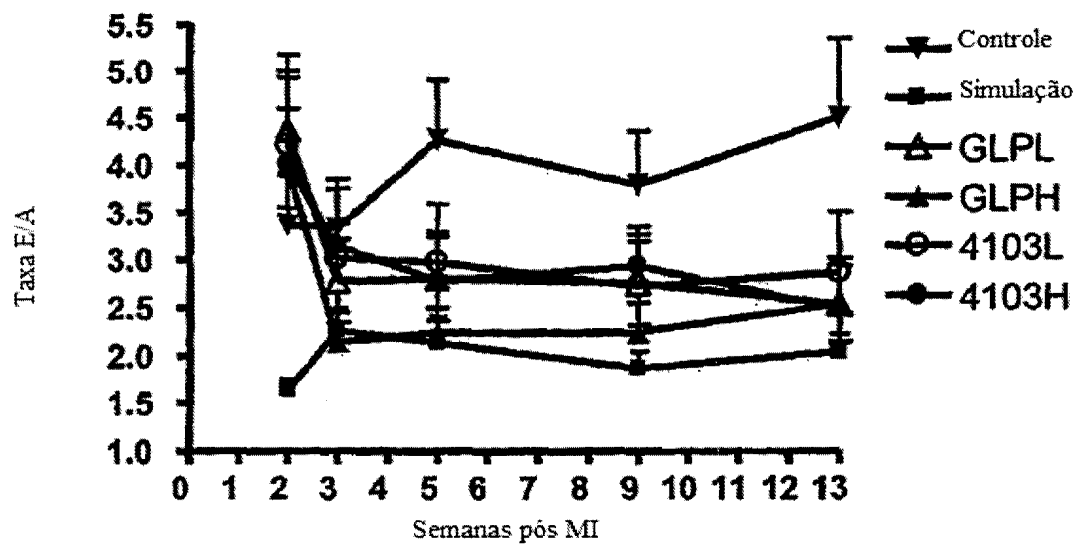


Fig 2B

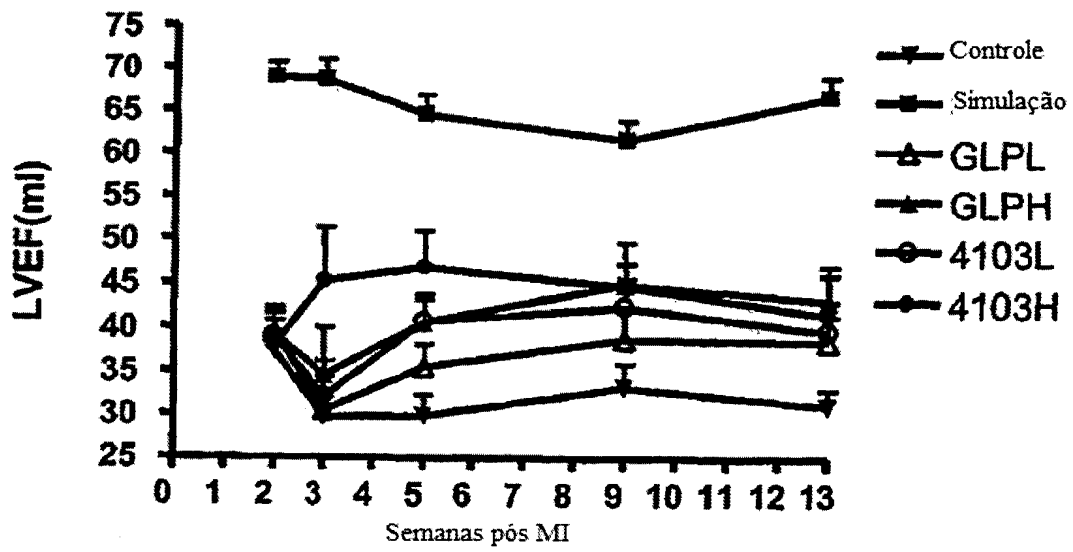


Fig 2C

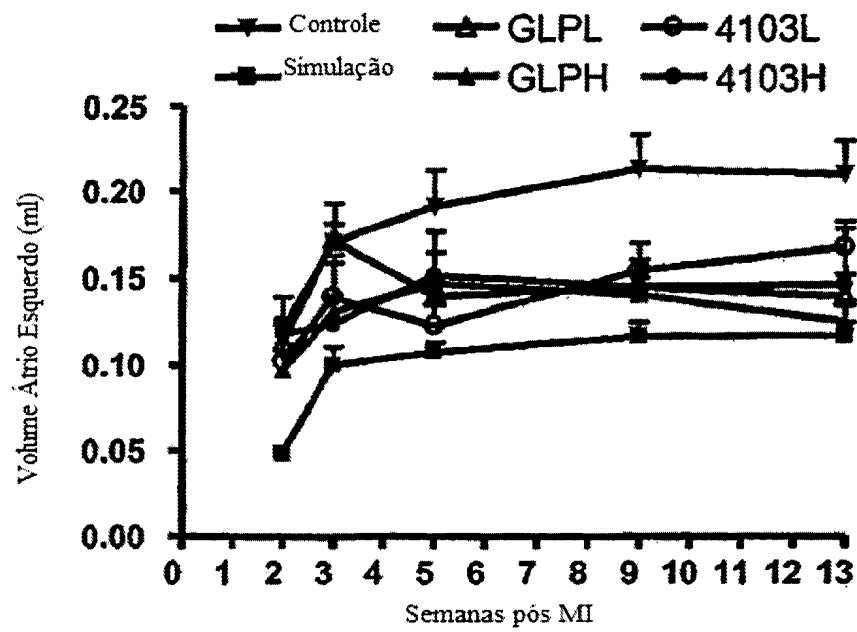


Fig 3A

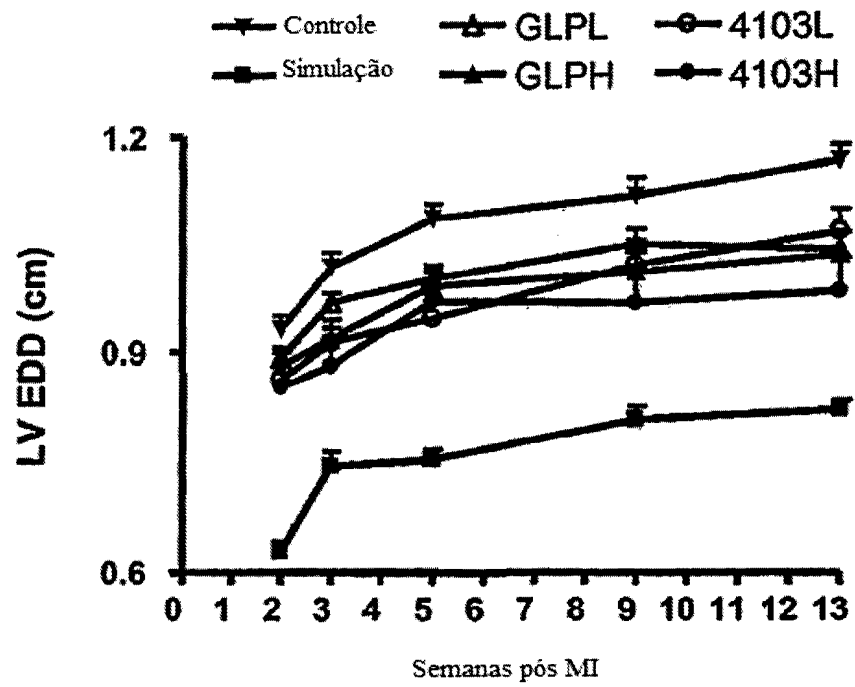


Fig 3B

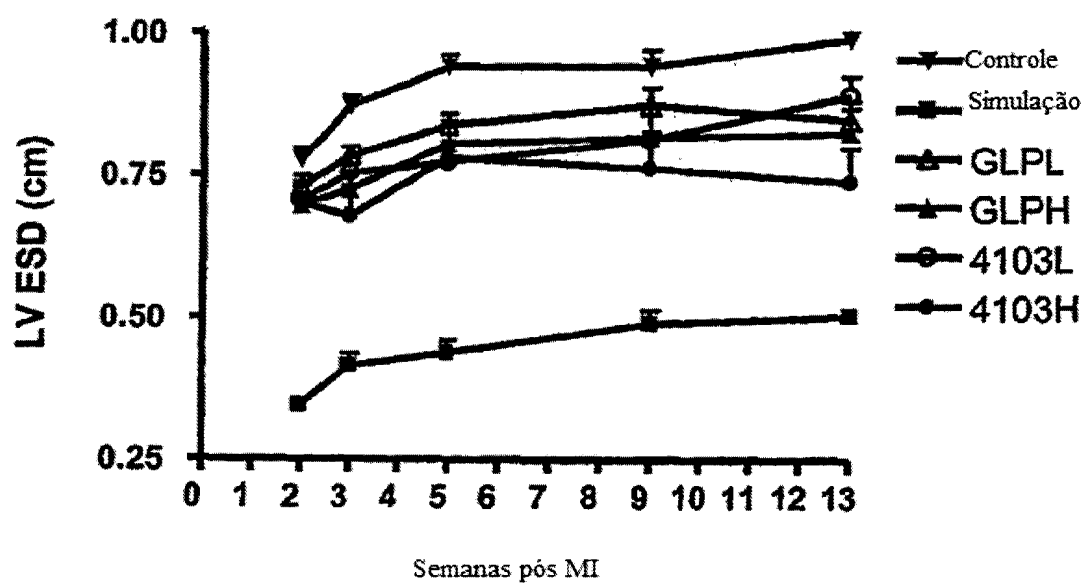


Fig 4A

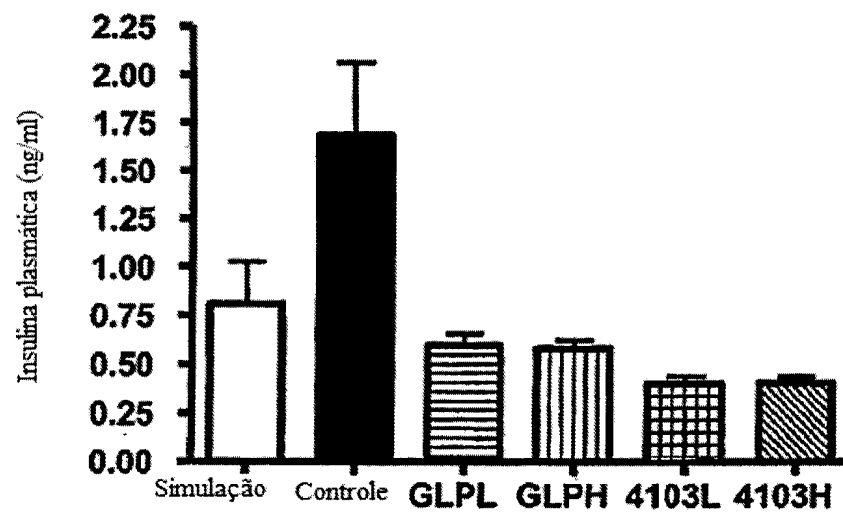


Fig 4B

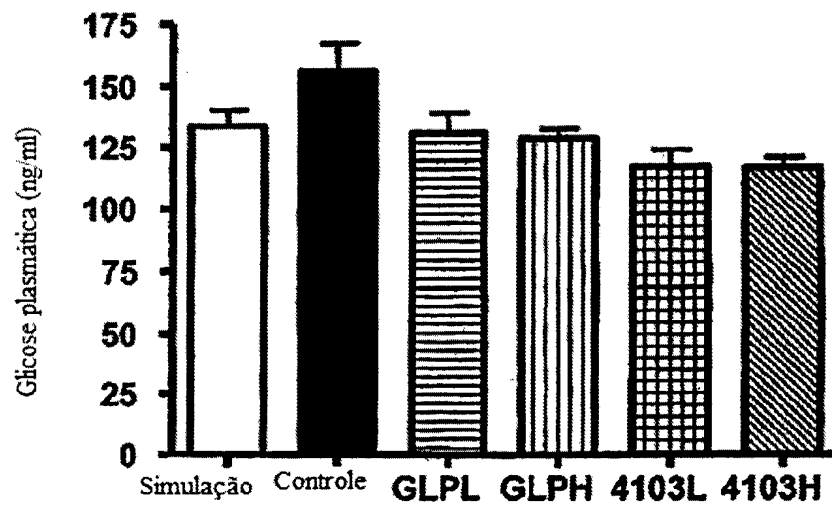


Fig 4C

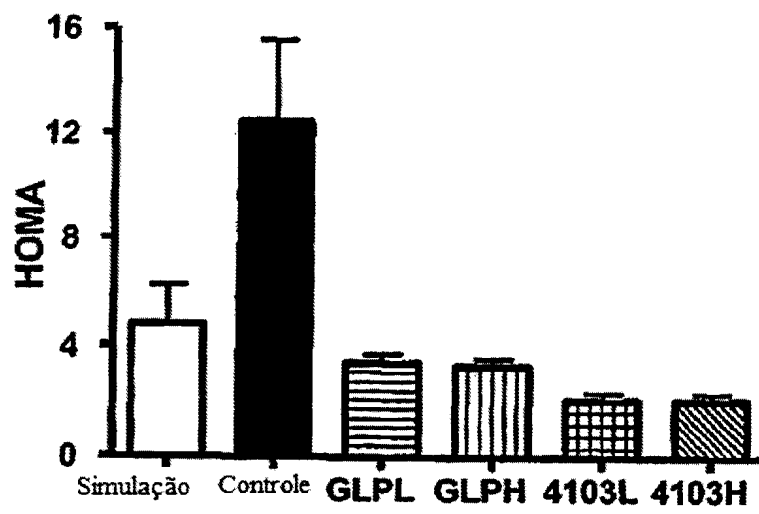


Fig 5A

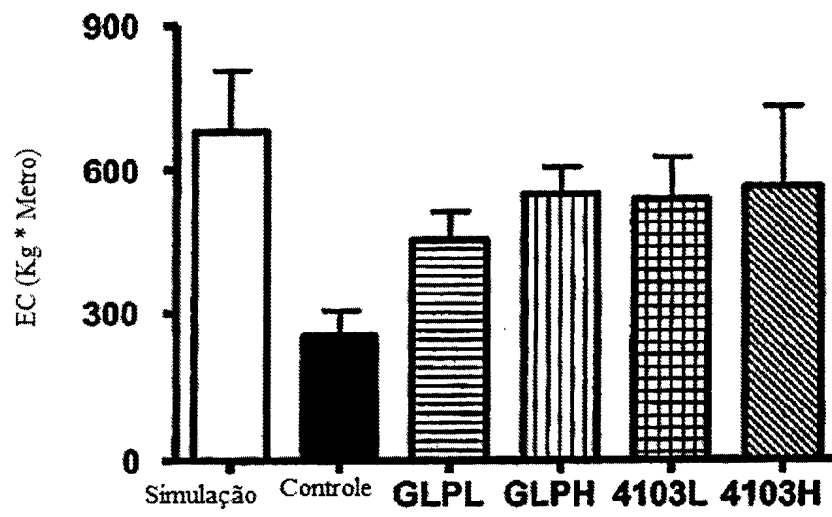


Fig 5B

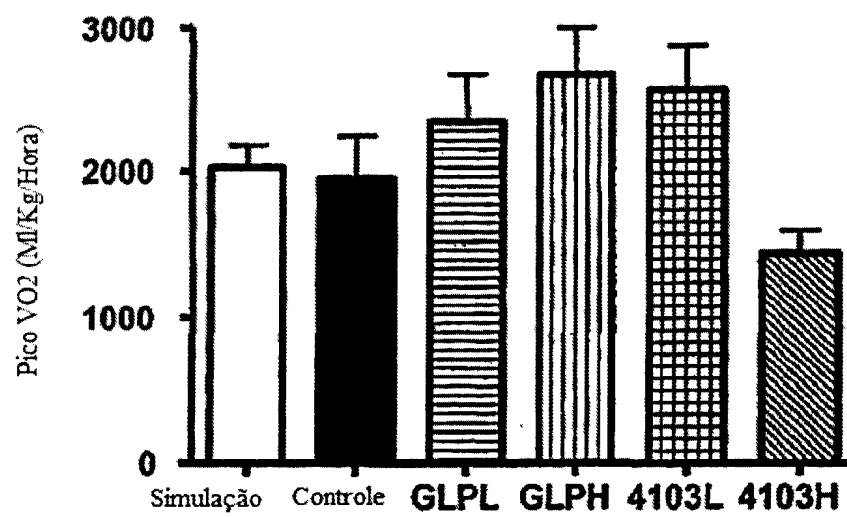


Fig 5C

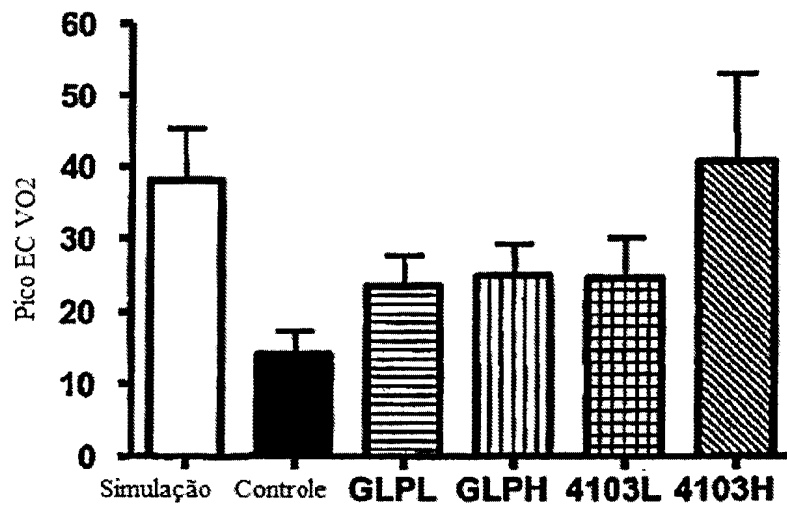


Fig 6A

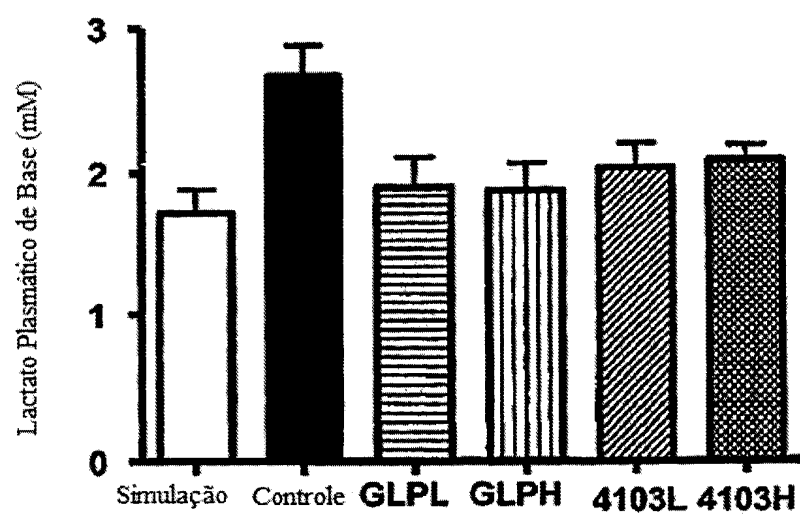


Fig 6B

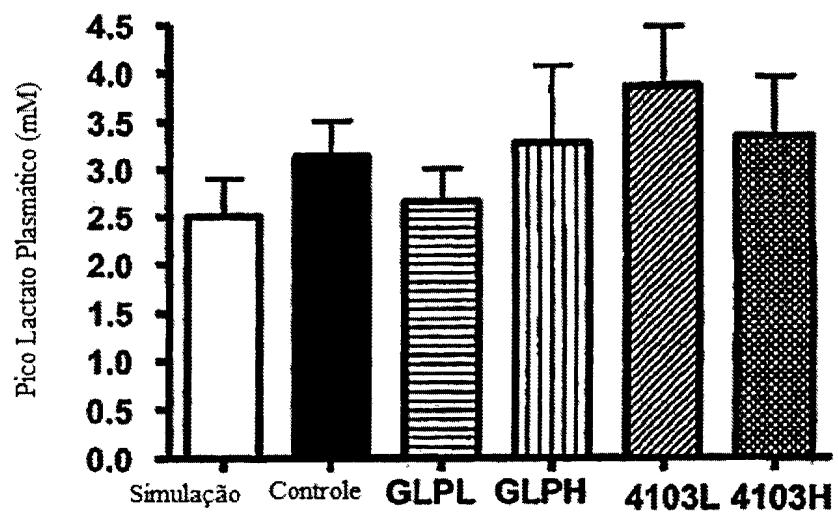


Fig 6C

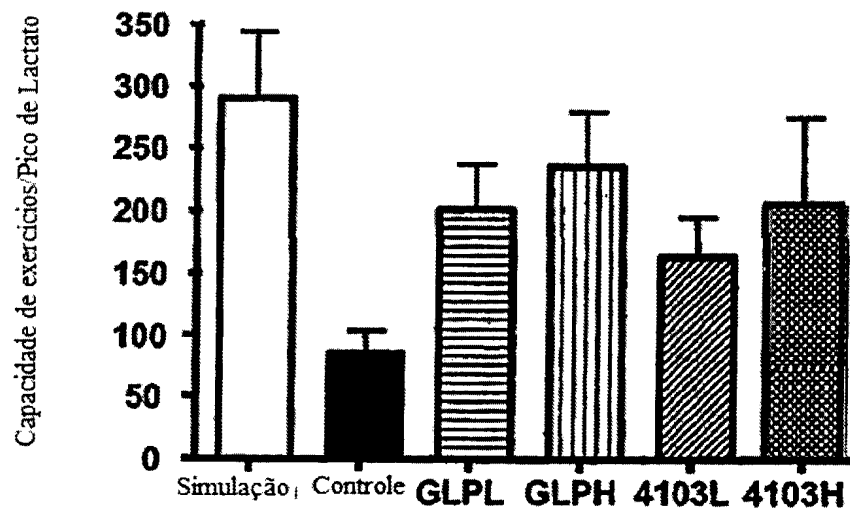


Fig 7A

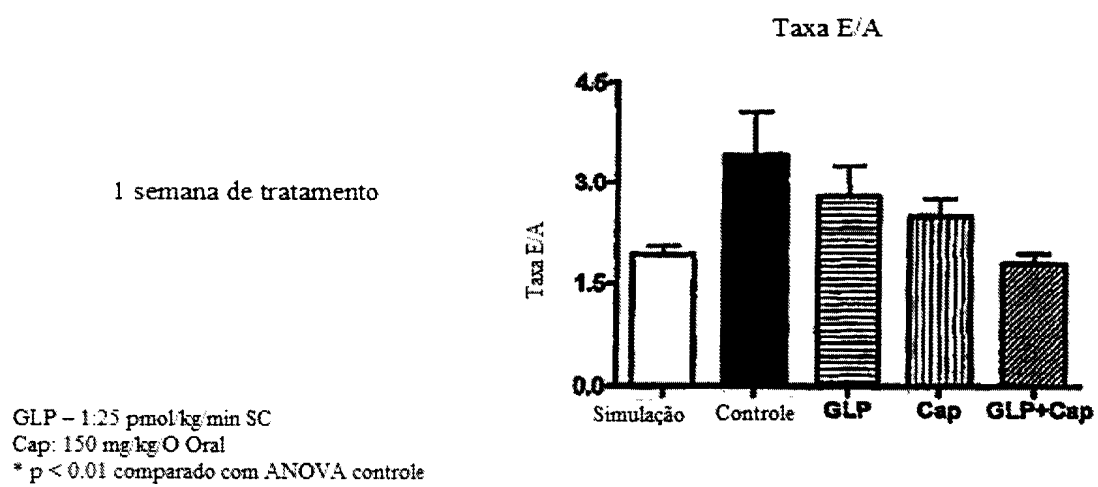


Fig 7B

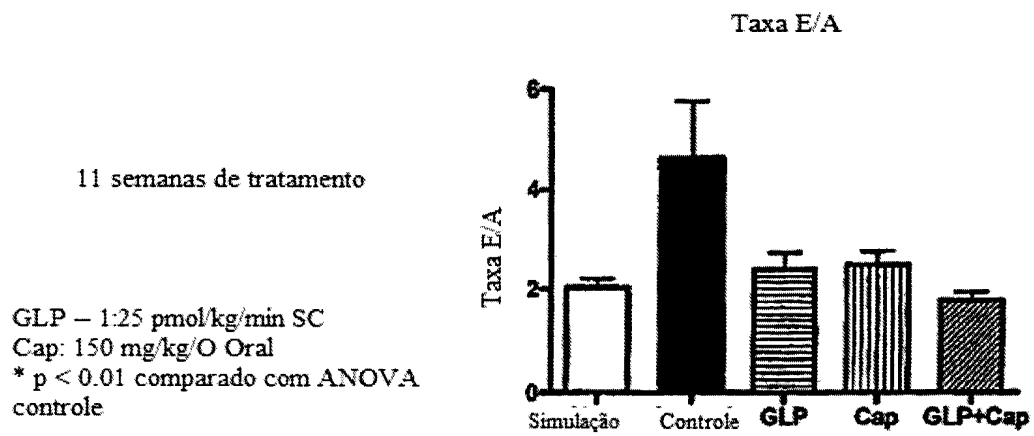


Fig 8A

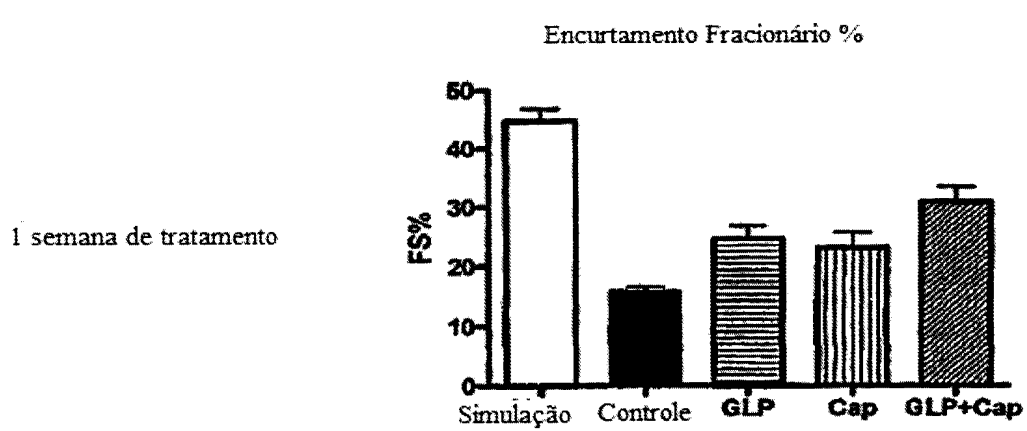
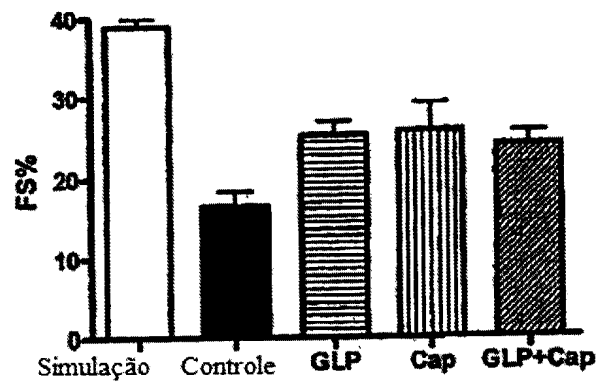


Fig 18B



11 semanas de tratamento

Fig 9A

1 semana

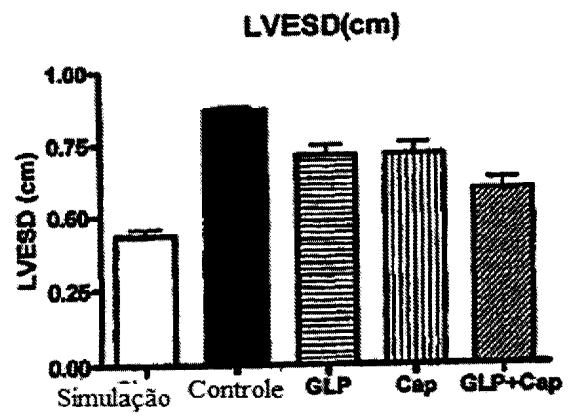


Fig 9B

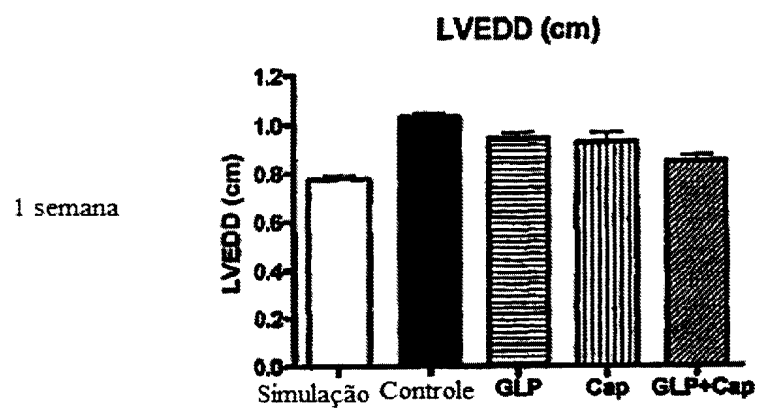


Fig 9C

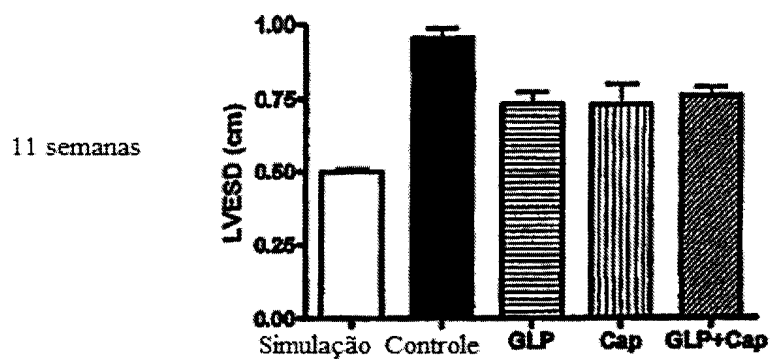
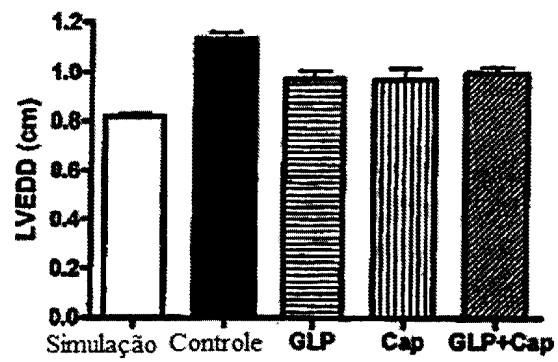


Fig 9D



11 semanas

Fig 10A

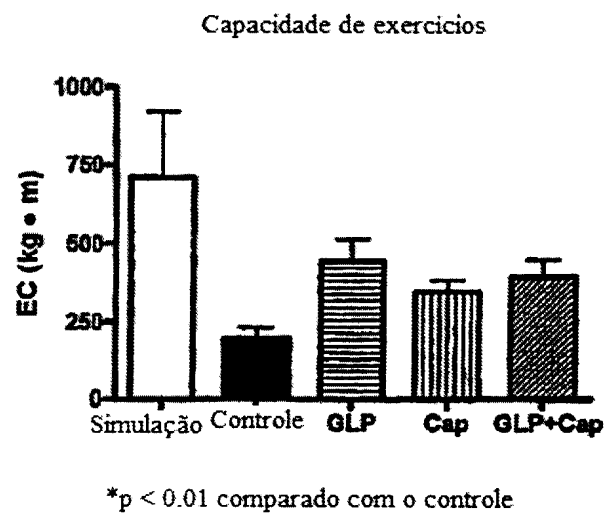
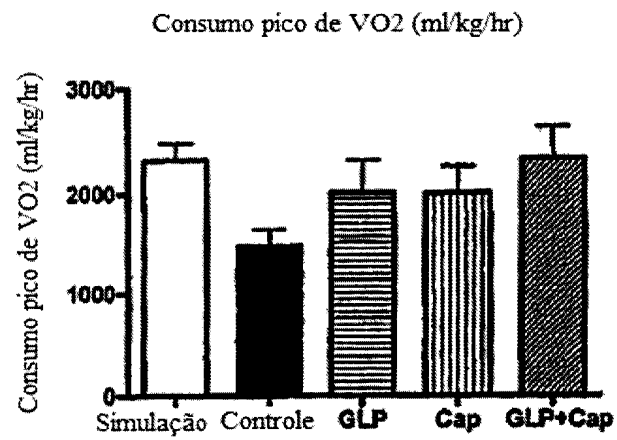
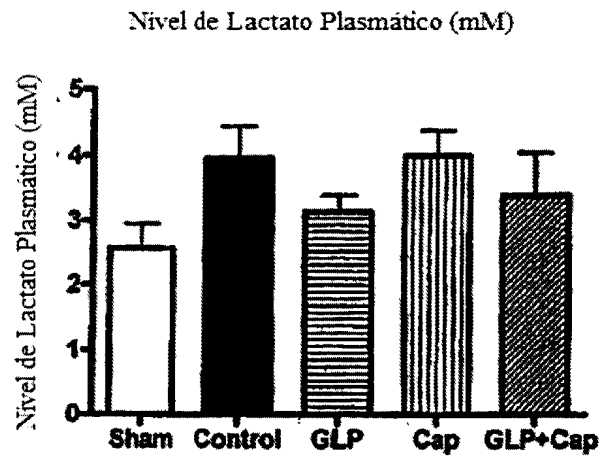


Fig 10B



*p < 0.01 comparado com o controle

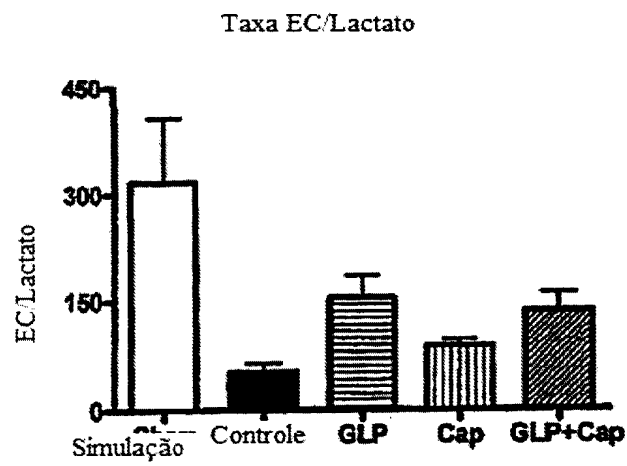
Fig 11A



#p < 0.01 comparado com a simulação

*p < 0.05 comparado com o controle

Fig 11B



#p < 0.01 comparado com a simulação

*p < 0.05 comparado com o controle

Fig 12A

Mudança de Porcentagem de Base
em Uma Semana de Tratamento

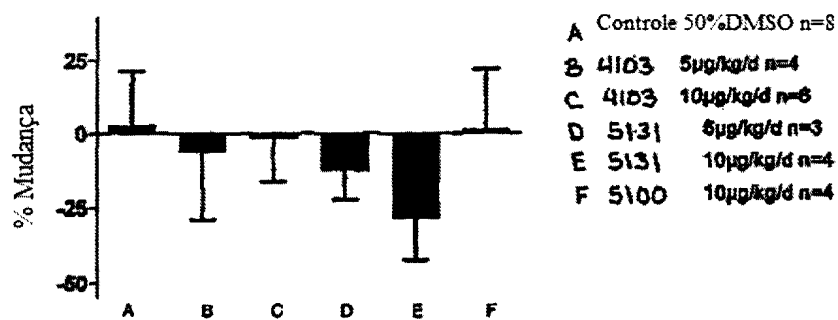
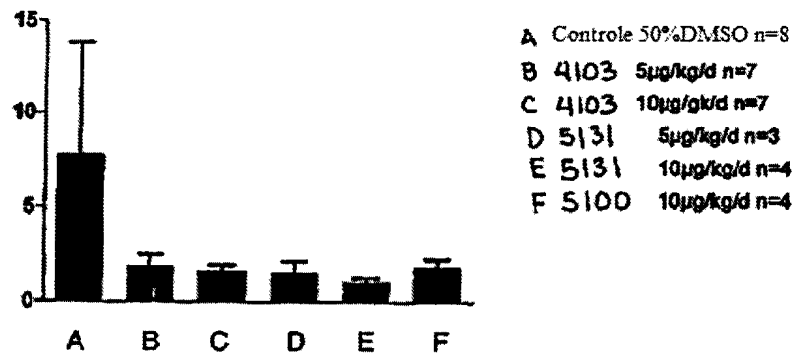


Fig 12B

Avaliação de Modelo Homeostático na Semana 3 de Tratamento



RESUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSIÇÕES E MÉTODOS PARA O TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA**".

5 É aqui fornecido o uso de moléculas de GLP-1 ou agonistas ou análogos das mesmas, e o uso de moléculas de exendina ou agonistas ou análogos das mesmas, incluindo seus derivados e fragmentos ativos, para a prevenção ou tratamento de insuficiência cardíaca congestiva. Composições farmacêuticas para uso nos métodos aqui descritos são também reveladas. São ainda fornecidos composições e métodos para o tratamento e/ou pre-
10 venção de diabetes melitus, hiperglicemia, resistência á insulina e obesidade, e para a redução da ingestão de comida e supressão de apetite em indivíduos.