



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1011439-4 B1



(22) Data do Depósito: 10/05/2010

(45) Data de Concessão: 20/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE ALTA PENETRAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SISTEMAS DE APLICAÇÃO TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO E USO DE REFERIDA COMPOSIÇÃO

(51) Int.Cl.: C07K 7/06; C07K 7/08; C07K 14/00; C07K 1/04; A61K 38/08; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/05/2009 CN 2009 10135997.0; 08/05/2009 US 12/463,374.

(73) Titular(es): TECHFIELDS BIOCHEM CO., LTD.; CHONGXI YU.

(72) Inventor(es): CHONGXI YU; LINA XU; YUHUA CHEN; BINBING YAN; SHIQIAN TU.

(86) Pedido PCT: PCT CN2010072561 de 10/05/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/127640 de 11/11/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/11/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO DE ALTA PENETRAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SISTEMA DE APLICAÇÃO TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO E USO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO. A presente invenção refere-se a uma composição de alta penetração ou profármacos de alta penetração do peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo compreendendo uma unidade funcional, ligante e unidade de transporte. A unidade funcional é ligada covalentemente à unidade de transporte através do ligante e compreende uma fração de peptídeo ou o composto relacionado ao peptídeo. A unidade de transporte compreende grupo amida protonável. O ligante compreende ligação química que é capaz de ser clivada após a composição penetrar através da barreira biológica.

Relatório Descritivo da Patente de invenção para **"COMPOSIÇÃO DE ALTA PENETRAÇÃO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, SISTEMAS DE APLICAÇÃO TERAPÊUTICO TRANSDÉRMICO E USO DA REFERIDA COMPOSIÇÃO"**.

5 DECLARAÇÃO DE PRIORIDADE

O presente pedido é uma continuação em parte do pedido de e reivindicações de prioridade para o pedido de patente US No. 12/463.374, depositado em 8 de maio de 2009, que está incorporado aqui por referência. O presente pedido também reivindica a prioridade para o pedido de patente
10 da China No. 200910135997.0, depositado em 08 de maio de 2009, que está incorporado aqui por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se ao campo das composições farmacêuticas capazes de penetrar uma ou mais barreiras biológicas e métodos de uso das
15 composições farmacêuticas para a prevenção, diagnóstico e/ou condição de tratamento ou doença em humanos e animais que são tratáveis por peptídeos ou compostos relacionados ao peptídeo. A invenção também se refere aos métodos para uso das composições farmacêuticas para a seleção dos novos candidatos de fármacos e métodos de uso das composições farmacêuticas para o diagnósti-
20 co de uma condição em um sujeito biológico. Um método para a síntese de HPPs/HPCs dos peptídeos de terminação N a terminação C foi desenvolvido.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Peptídeos são polímeros formados pela ligação de aminoácidos com ligações amida. Peptídeos desempenham vários papéis em um sistema
25 biológico. Por exemplo, o hormônio peptídeo é o maior grupo de hormônios que modula vários processos biológicos em sujeitos biológicos. Um nanograma de hormônio liberador de hiotropina injetado em um camundongo aumenta a absorção de iodo do sangue para a glândula tireoide (RL Kisliuk, Principles of Medicinal Chemistry, 4^a ed., WO Foye, et al. Eds., Williams & Wilkins, 4^a ed. 1995, p. 606). Tuftsina (Thr-Lys-Pro-Arg) estimula a fagocito-
30 se e promove a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (VA Najjar, Mol. Cell. Biochem. 41, 1, 1981). Met-encefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met) iso-

lada do cérebro e do intestino delgado, atua como a morfina o faz, na medida em que se liga ao mesmo receptor e tem atividade analgésica (JRJaffe e WR Martin, em *Bases Pharmacological Basis of Therapeutics*, A.G. Gilman et al., Eds., Nova Iorque, Pergamon Press, 1990, p. 481). Outros exemplos de hormônios peptídeos incluem, sem limitação, a oxitocina (Pierce et al., J. Biol. Chem. 199, 929, 1952), vasopressina (Kamm et al., J. Am. Chem. Soc. 50, 573, 1928), angiotensina (J.C. Garrison e M.J. Peach, em *Pharmacological Basis of Therapeutics*, A.G. Gilman, et al., Eds., Nova Iorque, Pergamon Press, 1990, p. 749), gastrina (P.C. Emson and B.E.B. Sandberg, *Annu. Rep. Med. Chem.*, 18, 31, 1983), somatostatina (A.V. Schally, et al., *Annu. Rev. Biochem.*, 47, 89, 1978), dinorfina (M.G. Weisskopf, et al., *Nature*, 362, 423, 1993), endotelina (A.M. Doherty, *J. Med. Chem.*, 35, 1493, 1992), secretina (E. Jorper, *Gastroenterology*, 55, 157, 1968), calcitonina (M.V.L. Ray, et al., *Biotechnology*, 11, 64, 1993), insulina (F. Sanger, *Br. Med. Bull.*, 16, 183, 1960) e peptídeo estimulante de competência (CSP).

Outro grupo de peptídeos são peptídeos antimicrobiais que foram encontrados para participar na imunidade inata em uma ampla variedade de organismos (Reddy et al. 2004). Esses peptídeos e outros têm atraído muito interesse devido às suas potenciais utilidades no tratamento de infecções, especialmente porque eles são freqüentemente eficazes contra cepas de bactérias que se tornaram resistentes aos antibióticos convencionais. Uma classe bem conhecida de peptídeos antimicrobiais é a de tachiplesinas. Outra classe de peptídeos antimicrobiais é peptídeos histatina e os derivados. Outra classe de peptídeos antimicrobiais é hepcidina, que também é referido como LEAP-1, para peptídeo antimicrobial expresso no fígado.

Outro grupo de peptídeos são peptídeos de ligação de cálcio que se ligam especificamente às superfícies calcificadas. Um exemplo de um peptídeo de ligação ao cálcio compreende três sequências de repetição de aminoácidos (XYZ)_n, em que X é o ácido aspártico, ácido glutâmico, asparagina, alanina ou glutamina, Y e Z são alanina, serina, treonina, fosfoserina ou fosfotreonina e n é um número de 1 a 40.

Infelizmente, peptídeos e compostos relacionados ao peptídeo

são rapidamente proteolizados por enzimas proteolíticas. Quando peptídeos e compostos relacionados ao peptídeo são tomados por via oral, serão proteolizados em poucos minutos. Outras administrações sistemáticas de peptídeos e compostos relacionados ao peptídeo são dolorosas e, em muitos casos, requerem frequentes e custosas visitas ao consultório para tratar doenças crônicas.

Portanto, existe uma necessidade na técnica por novas composições que sejam capazes de ser entregues de forma eficiente e eficaz para o local de ação de uma condição (por exemplo, uma doença) para prevenir, reduzir ou tratar condições, bem como minimizar efeitos colaterais adversos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um aspecto da invenção é direcionado a um pró-fármaco de alta penetração (HPP) ou composição de alta penetração (HPC), compreendendo uma unidade funcional covalentemente ligada a uma unidade de transporte através de um ligante. Os termos "HPP" e "HPC" são usados aqui isoladamente ou em conjunto e são intercambiáveis, a menos que especificamente indicado.

Em certas modalidades, uma unidade funcional de uma HPP ou HPC compreende uma fração de um agente, em que a entrega eficiente e eficaz do agente a um sujeito biológico e/ou transporte do agente através de uma ou mais barreiras biológicas são/é desejada.

Em certas modalidades, uma unidade funcional pode ser hidrofílica, lipofílica ou anfifílica (ou seja, tanto hidrofílica quanto lipofílica). Por exemplo, a natureza lipofílica de uma unidade de função pode ser inerente ou alcançada pela conversão das frações hidrofílicas de uma unidade funcional para frações lipofílicas.

Em certas modalidades, uma unidade funcional de uma HPP ou HPC compreende uma fração de um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo. Um composto relacionado ao peptídeo é um composto compreendendo uma estrutura de peptídeo, um metabólito de peptídeo ou de um agente que pode ser metabolizado em um peptídeo ou metabólito de peptídeo após uma HPP ou HPC penetrar uma ou mais barreiras biológicas. Um

composto relacionado ao peptídeo inclui ainda um composto que é um análogo ou imitação de um peptídeo ou um metabólito de peptídeo, ou um agente que pode ser metabolizado em um análogo ou imitação de um peptídeo ou um metabólito de peptídeo, depois de uma HPP ou HPC penetrar uma ou mais barreiras biológicas. Exemplos de peptídeos incluem, mas não estão limitados aos hormônios peptídeo (ex. hormônio liberador de tirotropina, tuftsin (Thr-Lys-Pro-Arg), met-enkefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met), oxitocina, angiotensina, gastrina, somatostatina, dinorfina, endotelina, secretina, calcitonina e insulina), enterostatins (por exemplo, Val-Pro-Asp-Pro-Arg (VPD-PR), Val-Pro-Gly-Pro-Arg (VPGPR) e Ala-Pro-Gly-Pro-Arg (APGPR)), Melanocortina II (ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH), peptídeos opioides (por exemplo, Met-enkefalina (H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH), Leu-enkefalina (H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH), H-Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Met(O)-OL e H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH), neuropeptídeos, alcaloides, peptídeos anti-inflamatórios, peptídeos antimicrobianos (por exemplo, peptídeos estimulantes de competência, tachiplesinas, peptídeos de histatina e os derivados), peptídeos de ligação de cálcio, peptídeos de regulação, vacinas de peptídeos e imitação de peptídeo (por exemplo, imitação de α -hélice e imitação de β -folhas).

Em certas modalidades, uma unidade de transporte de uma HPP ou HPC compreende um grupo amina protonável que é capaz de facilitar ou melhorar o transporte ou travessia da HPP ou HPC através de uma ou mais barreiras biológicas. Em certas modalidades, o grupo amina protonável é substancialmente protonado no pH das barreiras biológicas através do qual um HPP ou HPC penetra. Em certas modalidades, o grupo amina pode ser reversivelmente protonado ou desprotonado.

Em certas modalidades, um ligante liga covalentemente a unidade funcional à unidade de transporte de uma HPP ou HPC, e compreende uma ligação que é capaz de ser clivada após o HPP ou HPC penetrar em uma ou mais barreiras biológicas. A ligação clivável compreende, por exemplo, uma ligação covalente, um éter, um tioéter, uma amida, um éster, um tioéster, um carbonato, um carbamato, um fosfato ou uma ligação oxima.

Outro aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos uma HPP ou HPC de um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo e um carreador farmacêuticamente aceitável.

- 5 Outro aspecto da invenção refere-se a um método para a penetração de uma barreira biológica usando uma HPP ou HPC de um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo.

Outro aspecto da invenção refere-se a um método para diagnosticar o início, desenvolvimento ou remissão de uma condição em um sujeito biológico, usando uma HPP ou HPC de um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo. Em certas modalidades, a HPP (ou HPC) ou a unidade funcional da mesma é detectável. Em certas modalidades, a HPP/HPC ou a unidade funcional da HPP/HPC é detectável inerentemente, rotulada com, ou conjugado com um marcador detectável.

10

- 15 Outro aspecto da invenção refere-se a um método para seleção de unidades funcionais, ligantes ou unidades de transporte para características desejadas.

Outro aspecto da invenção refere-se a um método para prevenir, amenizar ou tratar uma condição em um sujeito biológico através da administração ao sujeito uma composição de acordo com a invenção. Em certas modalidades, o método refere-se ao tratamento de uma condição em um sujeito tratável por peptídeos ou compostos relacionados ao peptídeo pela administração ao sujeito de uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma HPP/HPC de peptídeo, ou uma composição farmacêutica sua. Em certas modalidades, as condições tratáveis pelo método incluem, sem limitação, dor, lesões, condições relacionadas à inflamação, condições relacionadas aos micro-organismos, condições relacionadas ao neuropeptídeo, condições relacionadas ao hormônio, tumor, pressão arterial anormal, obesidade, lesões cerebrais, alergia, disfunção sexual masculina e feminina, metástase e outras condições relacionadas a: tuftsina. anteparto, pós-parto, atividades anti-AD, atividades antidiuréticas, homeostase do cálcio, melanócito, liberação de hormônio, agregação plaquetária, atividades de CNS e fagocitose.

20

25

30

Em certas modalidades, uma composição farmacêutica de um HPP/HPC é administrada a um sujeito biológico através de várias vias, incluindo, mas não limitado à oral, enteral, bucal, nasal, tópica, retal, vaginal, aerossol, transmucosal, epidérmica, transdérmica, oftálmica, pulmonar, subcutânea e/ou rotas parenterais. Em certas modalidades preferenciais, uma composição farmacêutica de HPP é administrada por via oral, transdérmica, via tópica, por via subcutânea e/ou parenteral.

De acordo com as vantagens da invenção, sem a intenção de ser limitada por qualquer mecanismo particular, uma quantidade terapêuticamente eficaz de uma HPP ou HPC pode ser administrada localmente a um local de condição com uma dosagem menor em maior concentração. As vantagens da invenção também incluem, por exemplo, evitar a administração sistemática, redução de efeitos adversos (por exemplo, a dor da injeção, efeitos gastrointestinais/renais e outro efeito colateral), e novos tratamentos possíveis devido à alta concentração local de uma HPP, HPC ou agente ativo. As vantagens incluem ainda, por exemplo, a administração sistemática de um HPP ou HPC a um sujeito biológico para alcançar biodisponibilidade mais rápida e mais eficiente, penetração de barreiras biológicas (por exemplo, a barreira hemato-encefálica) as quais têm sido difíceis de atravessar, e novas indicações como um resultado de passar por barreiras biológicas.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1:: Estruturas da Estrutura 2, Estrutura 3, Estrutura 4, Estrutura 5, Estrutura 6, Estrutura 7, Estrutura 8, Estrutura 9, Estrutura 10, Estrutura 11, Estrutura 12, Estrutura 13, Estrutura 14, Estrutura 15, Estrutura 16, Estrutura 17, Estrutura 18, Estrutura 19, Estrutura 20, Estrutura 21, Estrutura 22, Estrutura 23, Estrutura 24, Estrutura 25, Estrutura 26, Estrutura 27, Estrutura 28, Estrutura 29, Estrutura 30, Estrutura 31, Estrutura 32, Estrutura 33, Estrutura 34, Estrutura 35, Estrutura 36, Estrutura 37, Estrutura 38, Estrutura 39, Estrutura 40, Estrutura 41, Estrutura 42, Estrutura 43, Estrutura 44, Estrutura 45, Estrutura 46, Estrutura 47, Estrutura 48, Estrutura 49, Estrutura 50, Estrutura 51, Estrutura 52, Estrutura 53, Estrutura 54, Estrutura 55, Estrutura 56, Estrutura 57, Estrutura 58, Estrutura 59, Estrutura

60, Estrutura 61, Estrutura 62, Estrutura 63, Estrutura 64, Estrutura 65, Estrutura 66, Estrutura 67, Estrutura 68, Estrutura 69, Estrutura 70, Estrutura 71, Estrutura 72, Estrutura 73, Estrutura 74, Estrutura 75, Estrutura 76, Estrutura 77, Estrutura 78, Estrutura 79, Estrutura 80, Estrutura 81, Estrutura 82, Estrutura 83, Estrutura 84, Estrutura 85, Estrutura 86, Estrutura 87, Estrutura 88, Estrutura 89, Estrutura 90, Estrutura 91, Estrutura 92, Estrutura 93, Estrutura 94, Estrutura 95, Estrutura 96, Estrutura 97, Estrutura 98, Estrutura 99, Estrutura 100, Estrutura 101, Estrutura 102, Estrutura 103, Estrutura 104, Estrutura 105, Estrutura 106, Estrutura 107, Estrutura 108, Estrutura 109, Estrutura 110, Estrutura 111, Estrutura 112, Estrutura 113, Estrutura 114, Estrutura 115, Estrutura 116, Estrutura 117, Estrutura 118, Estrutura 119, Estrutura 120, Estrutura 121, Estrutura 122, Estrutura 123, Estrutura 124, Estrutura 125, Estrutura 126, Estrutura 127, Estrutura 128, Estrutura 129, Estrutura 130, Estrutura 131, Estrutura 132, Estrutura 133, Estrutura 134, Estrutura 135, Estrutura 136, Estrutura 137, Estrutura 138, Estrutura 139, Estrutura 140, Estrutura 141, Estrutura 142, Estrutura 143, Estrutura 144, Estrutura 145, Estrutura 146, Estrutura 147, Estrutura 148, Estrutura 149, Estrutura 150, Estrutura 151, Estrutura 152, Estrutura 153, Estrutura 154, Estrutura 155, Estrutura 156, Estrutura 157, Estrutura 158, Estrutura 159, Estrutura 160, Estrutura 161, Estrutura 162, Estrutura 163, Estrutura 164, Estrutura 165, Estrutura 166, Estrutura 167, Estrutura 168, Estrutura 169, Estrutura 170, Estrutura 171, Estrutura 172, Estrutura 173, Estrutura 174, Estrutura 175, Estrutura 176, Estrutura 177, Estrutura 178, Estrutura 179, Estrutura 180, Estrutura 181, Estrutura 182, Estrutura 183, Estrutura 184, Estrutura 185, Estrutura 186, Estrutura 187, Estrutura 188, Estrutura 189, Estrutura 190, Estrutura 191, Estrutura 192, Estrutura 193, Estrutura 194, Estrutura 195, Estrutura 196, Estrutura 197, Estrutura 198, Estrutura 199, Estrutura 200, Estrutura 201, Estrutura 202, Estrutura 203, Estrutura 204, Estrutura 205, Estrutura 206, Estrutura 207, Estrutura 208, Estrutura 209, Estrutura 210, Estrutura 211, Estrutura 212, Estrutura 213, Estrutura 214, Estrutura 215, Estrutura 216, Estrutura 217, Estrutura 218, Estrutura 219, Estrutura 220, Estrutura 221, Estrutura 222, Estrutura 223, Estrutura

224, Estrutura 225, Estrutura 226, Estrutura 227, Estrutura 228, Estrutura
 229, Estrutura 230, Estrutura 231, Estrutura 232, Estrutura 233, Estrutura
 234, Estrutura 235, Estrutura 236, Estrutura 237, Estrutura 238, Estrutura
 239, Estrutura 240, Estrutura 241, Estrutura 242, Estrutura 243, Estrutura
 5 244, Estrutura 245, Estrutura 246, Estrutura 247, Estrutura 248, Estrutura
 249, Estrutura 250, Estrutura 251, Estrutura 252, Estrutura 253, Estrutura
 254, Estrutura 255, Estrutura 256, Estrutura 257, Estrutura 258, Estrutura
 259, Estrutura 260, Estrutura 261, Estrutura 262, Estrutura 263, Estrutura
 264, Estrutura 265, Estrutura 266, Estrutura 267, Estrutura 268, Estrutura
 10 269, Estrutura 270, Estrutura 271, Estrutura 272, Estrutura 273, Estrutura
 274, Estrutura 275, Estrutura 276, Estrutura 277, Estrutura 278, Estrutura
 279, Estrutura 280, Estrutura 281, Estrutura 282, Estrutura 283, Estrutura
 284, Estrutura 285, Estrutura 286, Estrutura 287, Estrutura 288, Estrutura
 289, Estrutura 290, Estrutura 291, Estrutura 292, Estrutura 293, Estrutura
 15 294, Estrutura 295, Estrutura 296, Estrutura 297, Estrutura 298, Estrutura
 299, Estrutura 300, Estrutura 301, Estrutura 302, Estrutura 303, Estrutura
 304, Estrutura 305, Estrutura 306, Estrutura 307, Estrutura 308, Estrutura
 309, Estrutura 310, Estrutura 311, Estrutura 312, Estrutura 313, Estrutura
 314, Estrutura 315, Estrutura 316, Estrutura 317, Estrutura 318, Estrutura
 20 319, Estrutura 320, Estrutura 321, Estrutura 322, Estrutura 323, Estrutura
 324, Estrutura 325, Estrutura 326, Estrutura 327, Estrutura 328, Estrutura
 329, Estrutura 330, Estrutura 331, Estrutura 332, Estrutura 333, Estrutura
 334, Estrutura 335, Estrutura 336, Estrutura 337, Estrutura 338, Estrutura
 339, Estrutura 340, Estrutura 341, Estrutura 342, Estrutura 343, Estrutura
 25 344 e Estrutura 345.

Figura 2: Quantidades cumulativas de Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-
 Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl, HCl•(CH₃)₂NCH₂CH₂CH₂CO-Tyr(Ac)-Gly-
 Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂CH₂CH₃, ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-
 Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl, ciclo(1,6)-H-Nle-Asp-His-D-Phe(4-I)-
 30 Arg(Ac)-Trp-Lys-NH₂•HCl, ciclo(1,6)-H-Nle-Asp-His-D-Ala(2-naftil)-Arg(NO₂)-
 Trp-Lys-NH₂•HCl, Ac-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl,
 Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH, cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-

OH, cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-D-Phe(4-I)-Arg-Trp-Lys-NH₂ e H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg-OH, atravessando tecido isolado da pele humana em células Franz (n = 5). Em cada caso, o carreador foi tampão fosfato de pH 7,4 (0,2 M).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

- 5 I. Estruturas de um profármaco de alta penetração (HPP) ou composição de alta penetração (HPC) de um composto de peptídeo ou relacionado ao peptídeo.

Um aspecto da invenção é dirigido a um profármaco de alta penetração (HPP) ou uma composição de alta penetração (HPC). O termo "pró-fármaco de alta penetração" ou "HPP" ou "composição de alta penetração" ou "HPC" como usado aqui refere-se a uma composição compreendendo uma unidade funcional covalentemente ligada a uma unidade de transporte através de um ligante.

Uma unidade funcional de um HPP/HPC que compreende uma fração de um fármaco parental possui as propriedades de: 1) entrega do fármaco parental ou da HPP/HPC em um sujeito biológico e/ou o transporte do fármaco parental através de uma barreira biológica são/é desejado, 2) uma HPP/HPC é capaz de penetrar ou atravessar uma barreira biológica e 3) a HPP/HPC é capaz de ser clivada de modo a transformar a fração de um fármaco parental no fármaco parental ou um metabólito do fármaco parental.

Em certas modalidades, uma unidade funcional pode ser hidrofílica, lipofílica ou anfifílica (hidrofílica e lipofílica). Da fração lipofílica da unidade funcional pode ser inerente ou alcançada pela conversão de uma ou mais frações hidrofílicas da unidade funcional em frações lipofílicas. Por exemplo, uma fração lipofílica de uma unidade funcional é produzida pela conversão de um ou mais grupos hidrofílicos da unidade funcional em grupos lipofílicos por meio de síntese orgânica. Exemplos de grupos hidrofílicos incluem, sem limitação, grupos carboxílicos, hidroxila, tiol, amina, fosfato/fosfonato e carbonila. Frações lipofílicas produzidas através da modificação destes grupos hidrofílicos incluem, sem limitação, éteres, tioéteres, ésteres, tioésteres, carbonatos, carbamatos, amidas, fosfatos e oximas. Em certas modalidades, uma unidade funcional é lipofilizada por acetilação. Em

certas modalidades, uma unidade funcional é lipofilizada por esterificação.

Em certas modalidades, uma fármaco parental de uma HPP ou HPC é selecionada do grupo consistindo em um peptídeo e um composto relacionado ao peptídeo. A fração de um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo pode ser convertida ainda em uma fração lipofílica como descrito *supra*. Como usado aqui, o termo "HPP/HPC de peptídeo" refere-se a uma HPP ou HPC de um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo. Como usado aqui, o termo "HPPs/HPCs de peptídeo" refere-se a HPPs ou HPCs de peptídeos ou compostos relacionados ao peptídeo.

Peptídeos são bem conhecidos na técnica e são usados em conexão com várias condições. Como usado aqui, um peptídeo se refere a uma sequência de aminoácidos, em que o comprimento da sequência é de cerca de 2 a cerca de 50 aminoácidos. Por exemplo, um peptídeo pode incluir 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 ou mais aminoácidos. Um peptídeo pode compreender D-aminoácidos e/ou L-aminoácidos.

Um aminoácido é um composto que compreende tanto grupos funcionais amina quanto carboxila. O átomo de carbono ao lado do grupo carbonila de um grupo funcional carboxila é chamado de alfa-carbono. Aminoácidos com uma cadeia lateral ligada a um alfa-carbono são referidos como os aminoácidos alfa. Em aminoácidos que têm um grupo amino e uma cadeia de carbono acoplada ao alfa-carbono, os carbonos são rotulados em ordem como alfa, beta, gama e assim por diante a partir do carbono carbonila. Um aminoácido que possui o grupo amino acoplado ao carbono beta ou gama é referido como aminoácido beta ou gama, respectivamente, e assim por diante.

Um aminoácido alfa é um aminoácido que possui grupos amino e carboxilato ligados ao mesmo carbono (o carbono alfa). O carbono alfa é um átomo de longe do grupo carboxilato. Um aminoácido alfa possui uma estrutura da Estrutura 1:



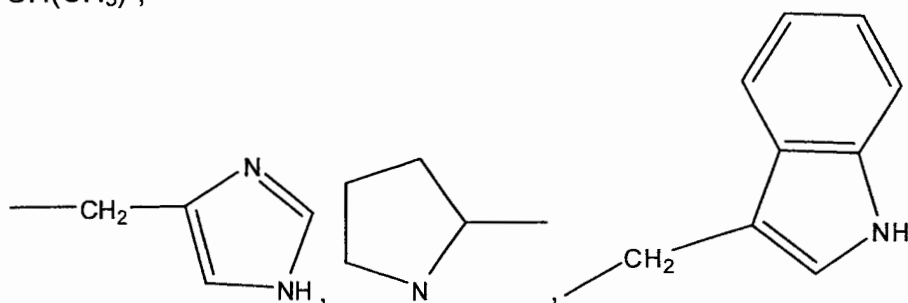
Estrutura 1

incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

R' é selecionado do grupo consistindo em imidazolil substituído e insubstituído, guanidino substituído e insubstituído, carboxila substituída e insubstituída, carboxamida substituída e insubstituída, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, alcóxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, alquilcarbonila substituída e insubstituída, perfluoralquila substituída e insubstituída, haleto de alquila substituído e insubstituído, arila substituída e insubstituída e grupos heteroarila substituídos e insubstituídos.

Em certas modalidades, um aminoácido possui uma Estrutura 1, incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

R' é selecionado do grupo consistindo em H-, CH₃-, HN=C(NH₂)-NH-(CH₂)₃-, H₂N-CO-CH₂-, HOOC-CH₂-, HS-CH₂-, H₂N-CO-(CH₂)₂-, HS-(CH₂)₂-, HOOC-(CH₂)₂-, CH₃-CH₂-CH(CH₃)-, (CH₃)₂CH-CH₂-, H₂N-(CH₂)₄-, CH₃-S-(CH₂)₂-, Fenil-CH₂-, HO-CH₂-, CH₃-CH(OH)-, 4-OH-Fenil-CH₂-, CH₃-CH(CH₃)-,



e seus derivados.

Exemplos de aminoácidos alfa incluem, sem limitação, alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (Cys), ácido glutâmico (Glu), glutamina (Gln), glicina (Gly), histidina (His), homocisteína (Hcy), homoserina (Hse), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), norleucina (Nle), Norvalina (Nva), ornitina (Orn), penicilamina (Pen), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), serina (Ser), tirosina (Thr), treonina (Trp), triptofano (Tyr), valina (Val), ácido piroglutâmico (pGLU), lisina dini-

trobenzilada (dnp-LYS), treonina fosforilada (pTHR}, serina fosforilada (pSER), tirosina fosforilada (pTYR), citrulina (CIT), alanina N-metilada (nme-ALA), isoleucina N-metilada (nme-ILE), leucina N-metilada (nme-LEU), fenilalanina N-metilada (nme-PHE), valina N-metilada (nme-VAL), serina N-metilada (nme-SER), treonina N-metilada (nme-THR), tirosina N-metilada (nme-TYR), ácido alfa-amino-butírico (alfa-ABA), ácido iso-aspartico (iso-ASP), lisina acetilada (Ac-LYS), 2-metil alanina (2-Me-ALA) e ácido oxâmico (OXA).

Um aminoácido beta é um aminoácido que possui um grupo amino ligado ao carbono beta o qual é o segundo carbono longe do grupo carboxilato. Exemplos de aminoácidos beta incluem, sem limitação, beta-alanina (β -Ala), beta-arginina (β -Arg), beta-asparagina (β -Asn), ácido beta-aspartico (β -Asp), beta-cisteína (β -Cys), ácido beta-glutâmico (β -Glu), beta-glutamina (β -Gln), beta-histidina (β -His), beta-isoleucina (Ile- β), beta-leucina (β -Leu), beta-lisina (β -Lys), beta-metionina (β -Met), beta-fenilalanina (β -Phe), beta-prolina (β -Pro), beta-serina (β -Ser), beta-tirosina (β -Thr), beta-treonina (β -Trp), beta-triptofano (β -Tyr) e beta-valina (β -Val).

Um aminoácido gama é um aminoácido que possui um grupo amino ligado ao carbono gama que é o terceiro carbono longe do grupo carboxilato. Exemplos de aminoácido gama incluem, sem limitação o ácido gama-glutâmico (γ -GLU).

Um composto relacionado ao peptídeo é um composto compreendendo uma estrutura de peptídeo, um metabólito de peptídeo ou um agente que pode ser metabolizado em um peptídeo ou metabólito de peptídeo após uma HPP/HPC de peptídeo penetrar uma ou mais barreiras biológicas. Um composto relacionado ao peptídeo inclui, ainda, um composto que é um análogo ou imitação de um peptídeo ou um metabólito de peptídeo ou um agente que pode ser metabolizado em um análogo ou imitação de um peptídeo ou um metabólito de peptídeo, depois de uma HPP/HPC de peptídeo penetrar uma ou mais barreiras biológicas.

Exemplos de peptídeos e compostos relacionados ao peptídeo incluem, mas não são limitados aos hormônios peptídicos, neuropeptídeos,

alcaloides, peptídeos antimicrobiais, peptídeos anti-inflamação, toxinas peptídicas, peptídeos de regulamentação, peptídeos de ligação do cálcio, vacinas de peptídeo e imitação de peptídeo.

Hormônios peptídicos são de uma classe de peptídeos que possui funções endócrinas em animais vivos. Hormônios peptídicos são identifi-
 5 cados também em plantas com papéis importantes na comunicação célula a célula e de defesa da planta. Hormônios peptídicos são produzidos por vários órgãos e tecidos, por exemplo, coração (peptídeo atrial-natriurético (ANP), fator atrial natriurético (ANF)), pâncreas (por exemplo, insulina, enterostatina, somatostatina), o trato gastrointestinal (colecistoquinina, gastrina
 10 (por exemplo, gastrina-34, gastrina-17 e gastrina-14), peptídeos opioides (por exemplo, Met-enkefalina, Leu-enkefalina, H-Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Met(O)-OL e H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH), colecistocinina, secretina, motilina, peptídeo intestinal vasoativo e enteroglucagon), estoques de tecido adi-
 15 poso (leptina, por exemplo), pituitário (por exemplo, hormônio luteinizante, hormônio folículo-estimulante, prolactina, hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), hormônio do crescimento, hormônio antidiurético, oxitocina, Melanocortina (por exemplo, Melanocortina II)), tireoide (por exemplo, calcitonina), baço (por exemplo, tuftsin), cérebro (por exemplo, oxitocina, dinorfina),
 20 fígado (por exemplo, angiotensina, angiotensina I e angiotensina II), endotélio (endotelina, por exemplo). Outros exemplos de hormônio de peptídeo incluem, sem limitação, hormônio liberador de tireotrofina (TRH) e bradiquinina.

Os neuropeptídeos são peptídeos que são encontrados em tecidos neurais que estão envolvidos em processos regulatórios e de sinaliza-
 25 ção. Exemplos de neuropeptídeos incluem, sem limitação, neurotransmissores (por exemplo, ácido N-Acetilaspargilglutâmico, gastrina, colecistoquinina, neuropeptídeo Y, vasopressina, oxitocina, secretina, Substância P, somatostatina, peptídeo intestinal vasoativo (VIP), opioides (por exemplo, en-
 30 kefalina, dinorfina, endorfina), galanina, neurotensina, TRH, peptídeo atrial-natriurético.

Alcaloides geralmente são peptídeos de plantas, fungos e alguns

animais como o marisco. Alcaloides envolvidos em na defesa de um organismo do consumo por outros organismos. Exemplos de alcaloides incluem, sem limitação ergotamina, pandamina, dinorfina A-(1-8)-octapeptídeo, N beta-(D-Leu-Arg-D-D-Arg-D-Leu-D-Phe)-naltrexamina.

5 Peptídeos antimicrobiais são peptídeos que inibem o crescimento de micro-organismos, tais como células bacterianas, fungos e protozoários. Exemplos de peptídeos antimicrobiais incluem, sem limitação, bacitracina, gramicidina, valinomicina, peptídeos estimulantes de competência, tachiplesinas, peptídeos de histatina e os seus derivados,

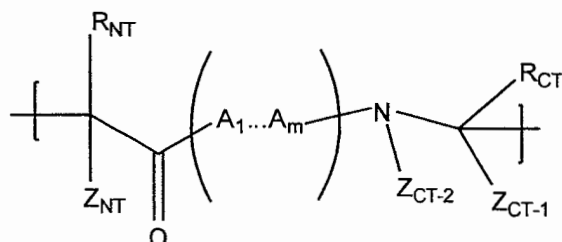
10 Exemplos de peptídeos anti-inflamação são peptídeos com seqüências de Seq ID: 47, Seq ID: 48 e Seq ID: 49. (Tabela A)

Toxinas de peptídeo são peptídeos que são venenosos. Exemplos de toxinas peptídicas são palutoxinas, agatoxinas e curtatoxinas.

15 Peptídeos de regulação são peptídeos que regulam um ou mais processos em um sujeito biológico. Exemplos de peptídeos de regulação incluem, sem limitação anserina e carnosina.

20 Outros exemplos de peptídeos e compostos relacionados ao peptídeo incluem peptídeos de ligação de cálcio, vacinas de peptídeos [por exemplo, p45(IEIGLEGKGFEPTLE ALFGK) e p210 (KTTKQSFDSL VKAQY KKNKH)] e imitações de peptídeo (por exemplo, imitação de α -hélice e β -folhas).

Em certas modalidades, uma unidade funcional de uma HPP/HPC de peptídeo compreende uma fração com uma estrutura da Estrutura F-1:

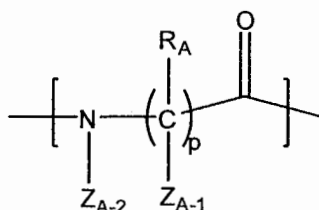


Estrutura F-1

25 incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente acei-

táveis, em que:

- 5 cada A_1-A_m é independentemente selecionado do grupo consistindo em 2-naftilalanina, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, alcóxila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquinila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída, resíduos de heteroarila substituída e insubstituída e Estrutura A:



Estrutura A

- 10 p de cada A_1-A_m é um inteiro independentemente selecionado;
 Z_{A-1} em cada carbono de cada A_1-A_m , Z_{A-2} para cada A_1-A_m , Z_{NT} , Z_{CT-1} e Z_{CT-2} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , alquila substituída e insubstituída, perfluoralquila substituída e insubstituída e haleto de alquila substituída e insubstituída;
- 15 R_A em cada carbono de cada A_1-A_m , R_{NT} e R_{CT} são selecionados do grupo consistindo em H, imidazolil substituído e insubstituído, guanidino substituído e insubstituído, carboxila substituída e insubstituída, carboxamida substituída e insubstituída, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, alcóxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, alquilcarbonila substituída e insubstituída, perfluoralquila substituída e insubstituída, haleto de alquila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída e grupos heteroarila substituído e insubstituído;
- 20 quando um p de um A_1-A_m é um inteiro não menor do que 2, R_A em cada carbono pode ser igual ou diferente, Z_{A-1} em cada carbono pode ser igual ou diferente;
- 25 um amino e um grupo funcional carboxila em uma cadeia peptídica;

dica pode ainda formar pontes lactâmicas, e

um grupo tiol pode ainda formar pontes dissulfeto.

Em certas modalidades, uma unidade funcional de uma HPP/HPC de peptídeo compreende uma fração com uma estrutura selecionada do grupo constituído pela Estrutura F-1, tal como definida supra, incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que um R_A de um A_1-A_m pode ser adicionalmente lipofilizado por acetilação ou esterificação.

Em certas modalidades, uma unidade funcional de um HPP/HPC de peptídeo compreende uma fração com uma estrutura da Estrutura F-1 como supra definida, incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que m é selecionado do grupo consistindo em 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ... e 100.

Em certas modalidades, a unidade funcional de uma HPP / HPC de peptídeo compreende uma fração com uma estrutura da Estrutura F-1 como supra definida, incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que p é 1, 2 ou 3.

Em certas modalidades, a unidade funcional de uma HPP/HPC de peptídeo compreende uma fração com uma estrutura da Estrutura F-1 como supra definido, incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

p é 1, 2 ou 3;

Z_{A-1} em cada carbono de cada A_1-A_m , Z_{A-2} para cada A_1-A_m , Z_{NT} , Z_{CT-1} e Z_{CT-2} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, perfluoralquila substituída e insubstituída e haleto de alquila substituída e insubstituída;

R_A , em cada carbono de cada A_1-A_m , R_{NT} e R_{CT} são selecionado do grupo consistindo em H, imidazolil substituído e insubstituído, guanidino substituído e insubstituído, carboxila substituída e insubstituída, carboxamida substituída e insubstituída, alquila substituída e insubstituída, cicloalcoxila

substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, alcóxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, alquilcarbonila substituída e insubstituída, perfluoralquila substituída e insubstituída, haleto de alquila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída e grupos heteroarila substituída e insubstituída;

quando um p de um A_1-A_m é um inteiro não menor do que 2, R_A em cada carbono pode ser igual ou diferente, Z_{A-1} em cada carbono pode ser igual ou diferente;

um amino e um grupo funcional carboxila em uma cadeia peptídica pode ainda formar pontes lactâmicas, e

um grupo tiol pode formar ainda pontes dissulfeto.

Como usado aqui, o termo "sal farmaceuticamente aceitável", significa aqueles sais dos compostos da invenção que são seguros para aplicação em um sujeito. Sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de grupos ácidos ou básicos presentes em compostos da invenção. Sais de adição ácidos farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não estão limitados ao cloridrato, bromidrato, iodato, nitrato, sulfato, bissulfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartarato, pantotenato de bitartarato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanossulfonato, etanossulfonato, benzonssulfonato, p-toluenossulfonato e pamoato (ou seja, sais de 1,11-metileno-bis-(2-hidróxi-3-naftoato)). Certos compostos da invenção podem formar sais farmaceuticamente aceitáveis com vários aminoácidos. Sais de base adequados incluem, mas não estão limitados ao alumínio, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, zinco e sais de dietanolamina. Para um comentário sobre os sais farmaceuticamente aceitáveis ver *BERGE ET AL.*, 66 J. PHARM. SCI. 1-19 (1 977), incorporado aqui por referência.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o termo "alquila" significa um grupo hidrocarboneto ramificado ou não ramificado, saturado ou insaturado, monovalente ou polivalente, incluindo grupos alquila saturados, grupos alquenila e alquinila. Exemplos de alquila incluem, mas não são limi-

tados à metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila, pent a, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila, dodecila, etenila, propenila, butenila, isobutenila, pentenila, hexenila, heptenila, octenila, nonenila, decenila, undecenila, dodecenila, etinila, propinila, butinila, isobutinila, pentinila, hexinila, heptinila, octinila, noninila, decinila, undecinila, dodecinila, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno isobutileno, t-butileno, pentileno, hexileno, heptileno, octileno, nonileno, decileno, undecileno e dodecileno. Em certas modalidades, o grupo de hidrocarboneto contém 1-30 carbonos. Em certas modalidades, o grupo de hidrocarboneto contém 1 a 20 carbonos. Em certas modalidades, o grupo de hidrocarbonetos contém 1 a 12 carbonos.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o termo "cicloalquila" significa uma alquila que contém pelo menos um anel e não anéis aromáticos. Exemplos de cicloalquila incluem, mas não são limitados a ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloheptila, ciclooctila, ciclono-
nila, ciclodecila, cicloundecil e ciclododecil. Em certas modalidades, a cadeia de hidrocarbonetos contém 1 a 30 carbonos. Em certas modalidades, o grupo de hidrocarboneto contém 1 a 20 carbonos. Em certas modalidades, o grupo de hidrocarboneto contém 1 a 12 carbonos.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o termo "heterocicloalquila" significa uma cicloalquila em que pelo menos um átomo de anel é um átomo de não carbono. Exemplos de átomos de anel de não carbono incluem, mas não estão limitados a, S, O e N.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o termo "alcoxila" significa uma alquila, cicloalquila ou heterocicloalquila, que contém um ou mais átomos de oxigênio. Exemplos de alcoxila incluem, mas não estão limitados ao $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}$ -alquila, $-\text{alquil}-\text{OH}$, $-\text{alquila}-\text{O}-\text{alquila}-$, em que as duas alquilas podem ser as mesmas ou diferentes.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o termo "haleto de alquila" significa uma alquila, cicloalquila ou heterocicloalquila, que contém um ou mais átomos de halogênio, em que os átomos de halogênio podem ser os mesmos ou diferentes. O "halógeno" significa flúor, cloro, bromo ou iodo. Exemplos de haleto de alquila incluem, mas não são limitados a -

alquila-F, -alquila-Cl, -alquila-Br, -alquila-I, -alquila(F)-, -alquila(Cl)-, -alquila(Br)- e -alquil(I)-.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o termo "alquiltio" significa uma alquila, cicloalquila ou heterocicloalquila, que contém um ou mais átomos de enxofre. Exemplos de alquiltio incluem, mas não estão limitados a -CH₂-SH, -SCH₃, -S-alquila, -alquila-SH, -alquila-S-alquila, em que as duas alquilas podem ser as mesmas ou diferentes.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o termo "alquilamina" significa uma alquila, cicloalquila ou heterocicloalquila, que contém um ou mais átomos de nitrogênio. Exemplos de alquilamino incluem, mas não estão limitados a, -CH₂-NH, -NCH₃, -N(alquila)-alquila, -N-alquila, -alquila-NH₂, -alquila-N-alquila e -alquil-N(alquila)-alquila em que as alquilas podem ser as mesmas ou diferentes.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o "alquilcarbonil" significa uma alquila, cicloalquila ou heterocicloalquila, que contém um ou mais grupos carbonila. Exemplos de grupo alquilcarbonil incluem, mas não estão limitados ao grupo aldeído (-R-C(O)-H), grupo cetona (-R-C(O)-R'), grupo ácido carboxílico (R-COOH), grupo éster (-R-COO-R'), carboxamida, (-R-COO-N(R')R''), grupo enona (-R-C(O)-C(R')=C(R'')R'''), grupo de haleto de acila (-RC-(O)-X) e grupo ácido anidrido (-R-C(O)-O-C(O)-R'), em que R, R', R'' e R''' são alquilas iguais ou diferentes, cicloalquilas ou heterocicloalquilas.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o termo "perfluoralquila" significa uma alquila, cicloalquila ou heterocicloalquila que contém um ou mais grupos de flúor, incluindo, sem limitação, perfluorometila, perfluoroetila, perfluoropropila.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, o termo "arila", significa uma estrutura química compreendendo um ou mais anéis aromáticos. Em certas modalidades, os átomos de anel são todos carbonos. Em certas modalidades, um ou mais átomos de carbono do anel são não carbonos, por exemplo, oxigênio, nitrogênio ou enxofre ("heteroarila"). Exemplos de arila incluem, sem limitação, fenila, benzila, naftalenila, antracenila, piridi-

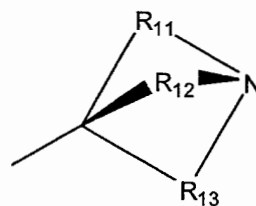
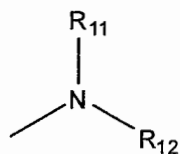
la, quinoila, isoquinoila, pirazinila, quinoxalinila, acridinila, pirimidinila, quina-
 zolinila, piridazinila, cinnolinila, imidazolila, benzimidazolila, purinila, indolila,
 furanila, benzofuranila, isobenzofuranila, pirrolila, indolila, isoindolila, tiofeni-
 la, benzotiofenila, pirazolila, indazolila, oxazolila, benzoxazolila, isoxazolila,
 5 benzisoxazolila, tiaxolila, guanidino e benzotiazolil.

Em certas modalidades, uma unidade de transporte de uma
 HPP/HPC compreende um grupo amina protonável que é capaz de facilitar o
 transporte ou travessia da HPP/HPC através de uma ou mais barreiras bio-
 lógicas (por exemplo, > cerca de 10 vezes, > cerca de 50 vezes, > cerca de
 10 100 vezes, > cerca de 300 vezes, > cerca de 500 vezes, > cerca de 1.000
 vezes mais rápido do que a fármaco parental). Em certas modalidades, o
 grupo amina protonável é substancialmente protonado em pH fisiológico. Em
 certas modalidades, o grupo amina pode ser reversivelmente protonado. Em
 certas modalidades, a unidade de transporte pode ou não pode ser clivada
 15 da unidade funcional após a penetração da HPP/HPC através de uma ou
 mais barreiras biológicas. Em certas modalidades, a unidade de transporte
 pode ser da unidade funcional, especialmente para os peptídeos ou compos-
 tos relacionados ao peptídeo que possuem pelo menos um grupo de amino
 livre. Em certas modalidades, quando há mais do que um grupo protonável
 20 em um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo, o peptídeo ou com-
 posto relacionado ao peptídeo é modificado de modo que apenas um ou dois
 grupos de amina protonável são deixados e todos os outros grupos protoná-
 veis são protegidos.

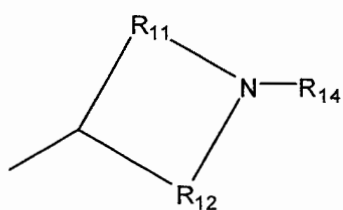
Em certas modalidades, o grupo amina protonável é selecionado
 25 do grupo consistindo em grupos de amina primária substituída e insubstituí-
 da farmacologicamente aceitáveis, grupos de aminas secundárias substituí-
 das e insubstituídas farmacologicamente aceitáveis e grupos de amina terciá-
 ria substituída e insubstituída farmacologicamente aceitáveis.

Em certas modalidades, o grupo de amina protonável é selecio-
 30 nado do grupo consistindo em Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Es-
 trutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura
 Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Es-

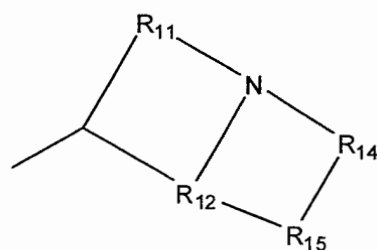
trutura No, Estrutura Estrutura Np, Estrutura Nq e Estrutura Nr:



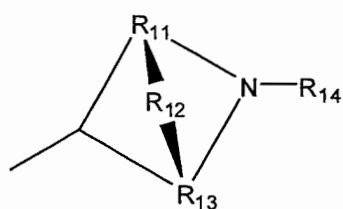
Estrutura Na



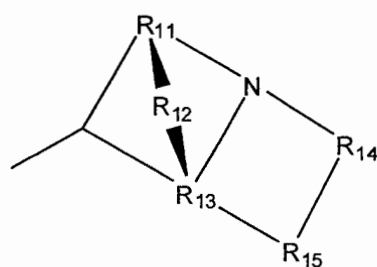
Estrutura Nb



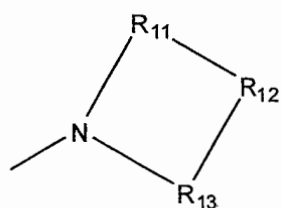
Estrutura Nc



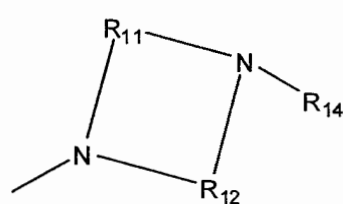
Estrutura Nd



Estrutura Ne

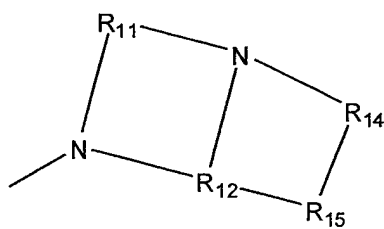
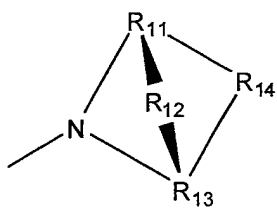


Estrutura Nf

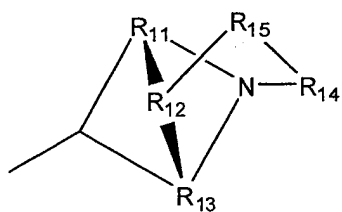


Estrutura Ng

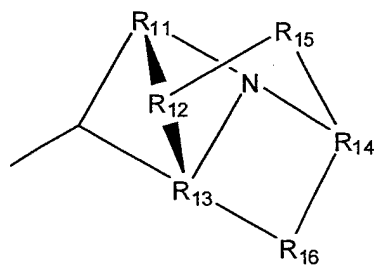
Estrutura : Nh



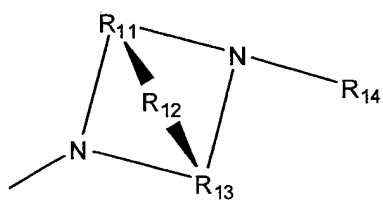
Estrutura Ni



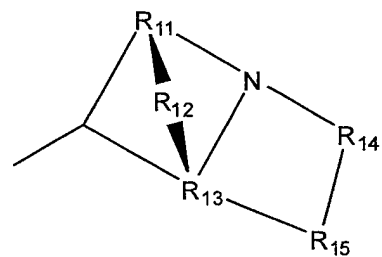
Estrutura Nj



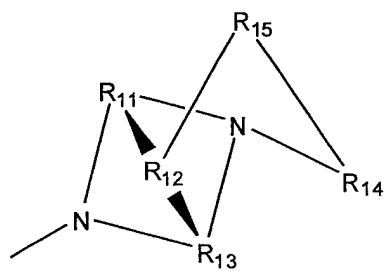
Estrutura Nk



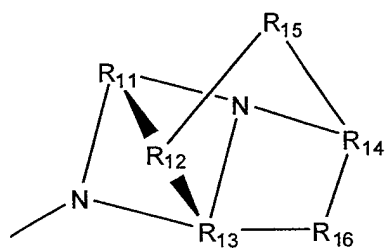
Estrutura Nl



Estrutura Nm

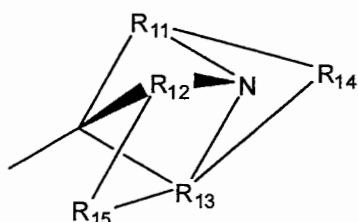


Estrutura Nn

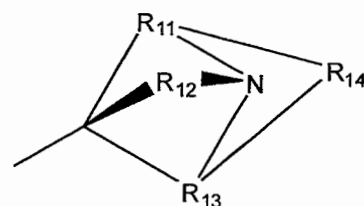


Estrutura No

Estrutura Np



Estrutura Nq



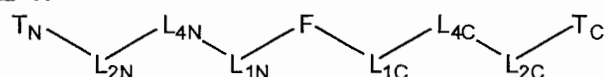
Estrutura Nr

incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Como usado aqui, salvo indicação em contrário, cada R_{11} - R_{16} é independentemente selecionado do grupo consistindo em nada, H, CH_2COOR_{11} , alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída, heteroarila substituída e insubstituída, alcoxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, perfluoralquila substituída e insubstituída e haleto de alquila substituída e insubstituída em que qualquer carbono ou hidrogênio pode ser adicionalmente independente substituído por O, S, P, NR_{11} ou quaisquer outros grupos farmaceuticamente aceitáveis.

Em certas modalidades, um ligante ligando covalentemente uma unidade funcional e uma unidade de transporte de uma HPP/HPC compreende uma ligação que é capaz de ser clivada após a HPP / HPC penetrar através de uma ou mais BBs. A ligação clivável compreende, por exemplo, uma ligação covalente, um éter, tioéter, amida, éster, tioéster, carbonato, carbamato, fosfato ou ligação de oxima.

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo tem a seguinte Estrutura L-1:



Estrutura L-1

incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

F é uma unidade funcional de um HPP/HPC de peptídeo. Exem-

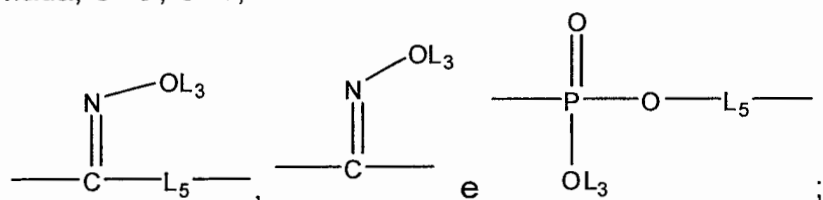
plos de F incluem a Estrutura F-1 como supra definida;

T_C e T_N são independentemente selecionados do grupo consistindo em nada, H, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquioxila substituída e insubstituída, alquinila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída, grupos de heteroarila substituídas e insubstituídas, Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np, Estrutura Nq e Estrutura Nr como supra definida;

L_{1C} e L_{1N} são independentemente selecionados do grupo consistindo em nada, O, S, $N(L_3)$, $-N(L_3)-CH_2-O$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$ e $-S-CH(L_3)-O-$;

L_{2C} e L_{2N} são independentemente selecionados do grupo consistindo em nada, O, S, $N(L_3)$, $-N(L_3)-CH_2-O$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$, $-S-CH(L_3)-O-$, $-O-L_3-$, $-N-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-L_5-$ e L_3 ;

L_{4C} e L_{4N} são independentemente selecionados do grupo consistindo em nada, $C=O$, $C=S$,



para cada L_{1C} , L_{1N} , L_{2C} , L_{2N} , L_{4C} e L_{4N} , L_3 e L_5 são independentemente selecionados do grupo consistindo em nada, H, CH_2COOL_6 , alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída, heteroarila substituída e insubstituída, alcoxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, perfluoralquila substituída e insubstituída e haleto de alquila substituída e insubstituída, em que qualquer carbono ou hidrogênio pode ser adicionalmente independentemente substituído por O, S, P, NL_3 ou quaisquer outros grupos farmacologicamente aceitáveis;

L_6 é independentemente selecionado do grupo consistindo em

H, OH, Cl, F, Br, I, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída, heteroarila substituída e insubstituída, alcoxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, perfluoralquila substituída e insubstituída e haleto de alquila substituída e insubstituída, em que qualquer carbono ou hidrogênio pode ser adicionalmente independentemente substituído por O, S, N, P(O)OL₆, CH=CH, C≡C, CHL₆, CL₆L₇, grupos de arila, heteroarila, ou cíclicos; e

L₇ é independentemente selecionado do grupo consistindo em
 10 H, OH, Cl, F, Br, I, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, e heterocicloalquila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída, heteroarila substituída e insubstituída, alcoxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, perfluoralquila substituída e insubstituída e haleto de alquila substituída e insubstituída, em que qualquer carbono ou hidrogênio pode ser adicionalmente independentemente substituído por O, S, N, P(O)OL₆, CH=CH, C≡C, CHL₆, CL₆L₇, grupos de arila, heteroarila ou cíclico.

Em certas modalidades, uma HPP ou HPC de um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo compreende a estrutura da Estrutura L-1,
 20 incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

F, L_{1C}, L_{1N}, L_{2C}, L_{2N}, T_C e T_N são definidos como acima; e
 L_{4C} e/ou L_{4N} são/é C=O.

Em certas modalidades, uma HPP ou HPC de um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo compreende a estrutura da Estrutura L-1,
 25 incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

F, L_{1C}, L_{1N}, L_{2C}, L_{2N}, L_{4C} e L_{4N} são definidos como acima;

T_C é uma unidade de transporte de uma HPP/HPC de peptídeo.

30 Por exemplo, T_C é selecionado do grupo constituído pela Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Es-

estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np, Estrutura Nq e Estrutura Nr; tal como definido supra, e

T_N é selecionado do grupo consistindo em nada, H, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquilo-

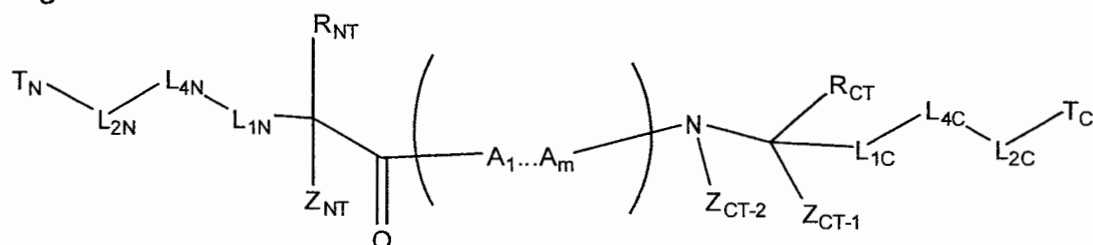
Em certas modalidades, uma HPP ou HPC de um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo compreende a estrutura da Estrutura L-1, incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

F , L_{1C} , L_{1N} , L_{2C} , L_{2N} , L_{4C} e L_{4N} são definidos como acima;

T_N é uma unidade de transporte de uma HPP/HPC de peptídeo. Por exemplo, T_N é selecionado do grupo constituído pela Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np, Estrutura Nq e Estrutura Nr, tal como definido acima, e

T_C é selecionado do grupo consistindo em nada, H, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquilo-

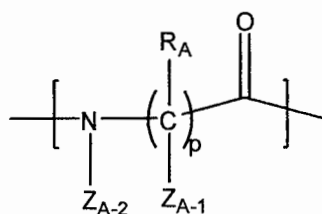
Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo possui a seguinte Estrutura L-2:



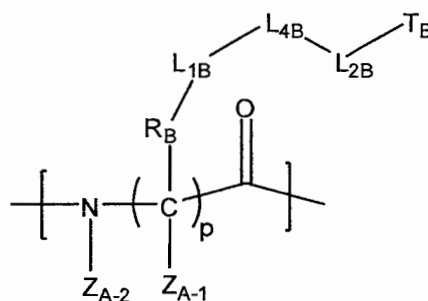
Estrutura L-2

incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

5 cada A_1-A_m é independentemente selecionado do grupo consistindo em 2-naftilalanina, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, alcoxila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquinila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída, resíduos de heteroarila substituída e insubstituída, Estrutura A e Estrutura B:



Estrutura A



Estrutura B;

10 p de cada A_1-A_m é um inteiro independentemente selecionado;

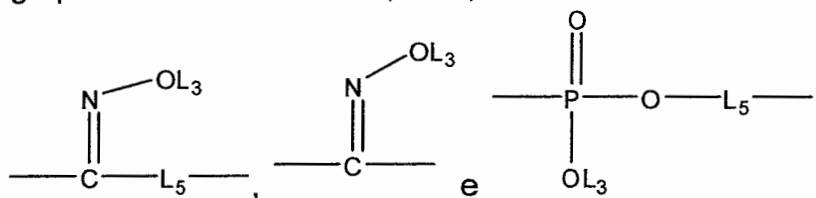
T_B de cada A_1-A_m , T_c e T_N são independentemente selecionados do grupo consistindo em nada, H alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, alquioxila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquinila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída, grupos de heteroarila substituídas e insubstituídas, Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np, Estrutura Nq and Estrutura Nr como supra definido;

L_{1B} de cada A_1-A_m , e L_{1C} e L_{1N} são independentemente selecionados do grupo consistindo em nada, O, S, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O-$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O-$ e $-S-CH(L_3)-O-$;

25 L_{2B} de cada A_1-A_m , L_{2C} e L_{2N} são independentemente selecionados do grupo consistindo em nada, O, S, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O-$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O-$, $-S-CH(L_3)-O-$, $-O-L_3-$, $-N-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-$

L_5 - e L_3 ;

L_{4B} de cada A_1-A_m , e L_{4C} e L_{4N} são independentemente selecionados do grupo consistindo em $C=O$, $C=S$,



L_3 e L_5 são definidos iguais ao acima;

- 5 Z_{A-1} em cada carbono de cada A_1-A_m , Z_{A-2} para cada A_1-A_m , Z_{NT} , Z_{CT-1} e Z_{CT-2} são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , alquila substituída e insubstituída, perfluoralquila substituída e insubstituída e haleto de alquila substituída e insubstituída;

- 10 R_A em cada carbono de cada A_1-A_m , R_B em cada carbono de cada A_1-A_m , R_{NT} e R_{CT} são independentemente selecionados do grupo consistindo em imidazolil substituído e insubstituído, guanidino substituído e insubstituído, carboxila substituída e insubstituída, carboxamida substituída e insubstituída, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, alcóxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, alquilcarbonil substituído e insubstituído, perfluoralquila substituída e insubstituída, haleto de alquila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída e grupos de heteroarila substituída e insubstituída;

- 20 quando um p de um A_1-A_m é um inteiro não menor do que 2, R_A ou R_B em cada carbono podem ser iguais ou diferentes, Z_{A-1} em cada carbono podem ser iguais ou diferentes;

um amino e um grupo carboxila funcional em uma cadeia peptídica pode formar, ainda, pontes lactâmicas, e

- 25 um grupo tiol pode formar adicionalmente pontes dissulfeto.

Exemplos de HPPs/HPCs de peptídeo

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo inclui um composto com uma estrutura selecionada do grupo constituído pela Estrutura 2, Estrutura 3, Estrutura 4, Estrutura 5, Estrutura 6, Estrutura 7, Estrutura

8, Estrutura 9, Estrutura 10, Estrutura 11, Estrutura 12, Estrutura 13, Estrutura 14, Estrutura 15, Estrutura 16, Estrutura 17, Estrutura 18, Estrutura 19, Estrutura 20, Estrutura 21, Estrutura 22, Estrutura 23, Estrutura 24, Estrutura 25, Estrutura 26, Estrutura 27, Estrutura 28, Estrutura 29, Estrutura 30, Estrutura 31, Estrutura 32, Estrutura 33, Estrutura 34, Estrutura 35, Estrutura 36, Estrutura 37, Estrutura 38, Estrutura 39, Estrutura 40, Estrutura 41, Estrutura 42, Estrutura 43, Estrutura 44, Estrutura 45, Estrutura 46, Estrutura 47, Estrutura 48, Estrutura 49, Estrutura 50, Estrutura 51, Estrutura 52, Estrutura 53, Estrutura 54, Estrutura 55, Estrutura 56, Estrutura 57, Estrutura 58, Estrutura 59, Estrutura 60, Estrutura 61, Estrutura 62, Estrutura 63, Estrutura 64, Estrutura 65, Estrutura 66, Estrutura 67, Estrutura 68, Estrutura 69, Estrutura 70, Estrutura 71, Estrutura 72, Estrutura 73, Estrutura 74, Estrutura 75, Estrutura 76, Estrutura 77, Estrutura 78, Estrutura 79, Estrutura 80, Estrutura 81, Estrutura 82, Estrutura 83, Estrutura 84, Estrutura 85, Estrutura 86, Estrutura 87, Estrutura 88, Estrutura 89, Estrutura 90, Estrutura 91, Estrutura 92, Estrutura 93, Estrutura 94, Estrutura 95, Estrutura 96, Estrutura 97, Estrutura 98, Estrutura 99, Estrutura 100, Estrutura 101, Estrutura 102, Estrutura 103, Estrutura 104, Estrutura 105, Estrutura 106, Estrutura 107, Estrutura 108, Estrutura 109, Estrutura 110, Estrutura 111, Estrutura 112, Estrutura 113, Estrutura 114, Estrutura 115, Estrutura 116, Estrutura 117, Estrutura 118, Estrutura 119, Estrutura 120, Estrutura 121, Estrutura 122, Estrutura 123, Estrutura 124, Estrutura 125, Estrutura 126, Estrutura 127, Estrutura 128, Estrutura 129, Estrutura 130, Estrutura 131, Estrutura 132, Estrutura 133, Estrutura 134, Estrutura 135, Estrutura 136, Estrutura 137, Estrutura 138, Estrutura 139, Estrutura 140, Estrutura 141, Estrutura 142, Estrutura 143, Estrutura 144, Estrutura 145, Estrutura 146, Estrutura 147, Estrutura 148, Estrutura 149, Estrutura 150, Estrutura 151, Estrutura 152, Estrutura 153, Estrutura 154, Estrutura 155, Estrutura 156, Estrutura 157, Estrutura 158, Estrutura 159, Estrutura 160, Estrutura 161, Estrutura 162, Estrutura 163, Estrutura 164, Estrutura 165, Estrutura 166, Estrutura 167, Estrutura 168, Estrutura 169, Estrutura 170, Estrutura 171, Estrutura 172, Estrutura 173, Estrutura 174, Estrutura 175, Estrutura 176, Estrutura

177, Estrutura 178, Estrutura 179, Estrutura 180, Estrutura 181, Estrutura
182, Estrutura 183, Estrutura 184, Estrutura 185, Estrutura 186, Estrutura
187, Estrutura 188, Estrutura 189, Estrutura 190, Estrutura 191, Estrutura
192, Estrutura 193, Estrutura 194, Estrutura 195, Estrutura 196, Estrutura
5 197, Estrutura 198, Estrutura 199, Estrutura 200, Estrutura 201, Estrutura
202, Estrutura 203, Estrutura 204, Estrutura 205, Estrutura 206, Estrutura
207, Estrutura 208, Estrutura 209, Estrutura 210, Estrutura 211, Estrutura
212, Estrutura 213, Estrutura 214, Estrutura 215, Estrutura 216, Estrutura
217, Estrutura 218, Estrutura 219, Estrutura 220, Estrutura 221, Estrutura
10 222, Estrutura 223, Estrutura 224, Estrutura 225, Estrutura 226, Estrutura
227, Estrutura 228, Estrutura 229, Estrutura 230, Estrutura 231, Estrutura
232, Estrutura 233, Estrutura 234, Estrutura 235, Estrutura 236, Estrutura
237, Estrutura 238, Estrutura 239, Estrutura 240, Estrutura 241, Estrutura
242, Estrutura 243, Estrutura 244, Estrutura 245, Estrutura 246, Estrutura
15 247, Estrutura 248, Estrutura 249, Estrutura 250, Estrutura 251, Estrutura
252, Estrutura 253, Estrutura 254, Estrutura 255, Estrutura 256, Estrutura
257, Estrutura 258, Estrutura 259, Estrutura 260, Estrutura 261, Estrutura
262, Estrutura 263, Estrutura 264, Estrutura 265, Estrutura 266, Estrutura
267, Estrutura 268, Estrutura 269, Estrutura 270, Estrutura 271, Estrutura
20 272, Estrutura 273, Estrutura 274, Estrutura 275, Estrutura 276, Estrutura
277, Estrutura 278, Estrutura 279, Estrutura 280, Estrutura 281, Estrutura
282, Estrutura 283, Estrutura 284, Estrutura 285, Estrutura 286, Estrutura
287, Estrutura 288, Estrutura 289, Estrutura 290, Estrutura 291, Estrutura
292, Estrutura 293, Estrutura 294, Estrutura 295, Estrutura 296, Estrutura
25 297, Estrutura 298, Estrutura 299, Estrutura 300, Estrutura 301, Estrutura
302, Estrutura 303, Estrutura 304, Estrutura 305, Estrutura 306, Estrutura
307, Estrutura 308, Estrutura 309, Estrutura 310, Estrutura 311, Estrutura
312, Estrutura 313, Estrutura 314, Estrutura 315, Estrutura 316, Estrutura
317, Estrutura 318, Estrutura 319, Estrutura 320, Estrutura 321, Estrutura
30 322, Estrutura 323, Estrutura 324, Estrutura 325, Estrutura 326, Estrutura
327, Estrutura 328, Estrutura 329, Estrutura 330, Estrutura 331, Estrutura
332, Estrutura 333, Estrutura 334, Estrutura 335, Estrutura 336, Estrutura

337, Estrutura 338, Estrutura 339, Estrutura 340, Estrutura 341, Estrutura 342, Estrutura 343, Estrutura 344 e Estrutura 345 conforme mostrado na Figura 1, incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

5 R é selecionado do grupo consistindo em H, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, alcoxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, arila substituída e insubstituída e resíduos de heteroarila substituída e insubstituída;

10 X, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉, X₁₀, X₂₁, X₂₂, X₂₃, X₂₄, X₂₅, X₂₆ e X₂₇ são independentemente selecionados do grupo consistindo em C=O, C=S, COO, CSO, CH₂OCO, COOCH₂OCO, COCH₂OCO, CH₂-O-CH(CH₂OR₄)₂, CH₂-O-CH(CH₂OCOR₄)₂, SO₂, PO(OR), NO₂, NO, O, S, NR₅ e nada;

15 R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆ e R₂₇ e são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, O, NO₂, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, alcoxila substituída e insubstituída, alquiltio substituído e insubstituído, alquilamino substituído e insubstituído, alquenila substituída e insubstituída, alquinila substituída e insubstituída, 20 arila substituída e insubstituída e resíduos de heteroarila substituída e insubstituída;

como aqui utilizado, salvo indicação em contrário, o termo "HA" não é nada ou um ácido farmaceuticamente aceitável, por exemplo, cloridrato, bromidrato iodato, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido bisulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido fosfônico, ácido Isonicotínicos, ácido acético, 25 ácido láctico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido pantotênico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido succínico, ácido maleico, ácido gentisínico, ácido fumárico, ácido glucônico, ácido glucarônico, ácido sacárico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido glutâmico, ácido metanossulfônico, ácido etanosulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido p-toluenosulfônico ou ácido pamóico; e

Ar é selecionado do grupo que consiste em fenila, 2'-naftila, 4-

iodofenila, arila substituída e insubstituída e resíduos de heteroarila substituída e insubstituída.

Os peptídeos parentais correspondentes das HPPs/HPCs de peptídeo com estrutura das Estruturas 2-343 estão listados abaixo nas Tabelas A (I) e (II):

5

Tabela A Peptídeo parental das HPPs/HPCs de peptídeo com estrutura das Estruturas 2-345

(I)

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura2	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	1	Peptídeo Opioide Met-enkefalina	Atividade analgésica
Estrutura3	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	1	Peptídeo Opioide Met-enkefalina	Atividade analgésica
Estrutura4	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	1	Peptídeo Opioide Met-enkefalina	Atividade analgésica
Estrutura5	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met	1	Peptídeo Opioide Met-enkefalina	Atividade analgésica
Estrutura6	Tyr-Xaa-Gly-Phe-Leu	2	Peptídeo Opioide Leu-enkefalina	Atividade analgésica
Estrutura7	Tyr-Xaa-Gly-Phe-Leu	2	Peptídeo Opioide Leu-enkefalina	Atividade analgésica
Estrutura8	Tyr-Xaa-Gly-Phe-Leu	2	Peptídeo Opioide Leu-enkefalina	Atividade analgésica
Estrutura9	Tyr-Xaa-Gly-Phe-Leu	2	Peptídeo Opioide Leu-enkefalina	Atividade analgésica
Estrutura10	Tyr-Ala-Gly-Xaa1-Xaa2	3	Peptídeo Opioide mi- mético	Atividade analgésica
Estrutura11	Tyr-Gly-Gly-Xaa1-Xaa2	4	Peptídeo Opioide mi- mético	Atividade analgésica

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura12	Tyr-Ala-Gly-Xaa1-Xaa2	3	Peptídeo Opioide mi-mético	Atividade analgésica
Estrutura13	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser	5	Peptídeo Opioide dermorfina	Atividade analgésica
Estrutura14	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser	5	Peptídeo Opioide dermorfina	Atividade analgésica
Estrutura15	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser	5	Peptídeo Opioide dermorfina	Atividade analgésica
Estrutura16	Tyr-D-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser	5	Peptídeo Opioide dermorfina	Atividade analgésica
Estrutura17	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura18	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura19	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura20	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura21	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura22	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura23	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura24	Tyr-Ala-Gly-Xaa1-Xaa2	3	Peptídeo Opioide mi-mético	Atividade analgésica
Estrutura25	Tyr-Ala-Phe-Gly-Tyr-Pro-Ser	7	Peptídeo Opioide dermorfina	Atividade analgésica
Estrutura26	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura27	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura28	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura29	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura30	Thr-Lys-Pro-Arg	6	Tuftsina	Estimular a fagocitose
Estrutura31	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftsina retro inversa	Agonista de Tuftsina
Estrutura32	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftsina retro inversa	Agonista de Tuftsina
Estrutura33	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftsina retro inversa	Agonista de Tuftsina

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura34	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftisina retro inversa	Agonista de Tuftisina
Estrutura35	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftisina retro inversa	Agonista de Tuftisina
Estrutura36	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftisina retro inversa	Agonista de Tuftisina
Estrutura37	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftisina retro inversa	Agonista de Tuftisina
Estrutura38	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftisina retro inversa	Agonista de Tuftisina
Estrutura39	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftisina retro inversa	Agonista de Tuftisina
Estrutura40	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftisina retro inversa	Agonista de Tuftisina
Estrutura41	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftisina retro inversa	Agonista de Tuftisina
Estrutura42	Xaa3-Lys-Pro-Arg	8	Tuftisina retro inversa	Agonista de Tuftisina
Estrutura43	Nle-ciclo[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]	9	Melanocortina II	disfunção sexual masculina e feminina de agonistas de melanocortina
Estrutura44	Nle-ciclo[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]	9	Melanocortina II	disfunção sexual masculina e feminina de agonistas de melanocortina
Estrutura45	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura46	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura47	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura48	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura49	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura50	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura51	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura52	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura53	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura54	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura55	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura56	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura57	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura58	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	Enterostatinas	Anti-obesidade

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura59	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura60	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura61	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura62	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura63	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura64	Ala-Pro-Gly-Pro-Arg	12	Enterostatinas	Anti-obesidade
Estrutura65	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	13	Peptídeo Opióide mimético	Atividade analgésica
Estrutura66	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	13	Peptídeo Opióide mimético	Atividade analgésica
Estrutura67	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	13	Peptídeo Opióide mimético	Atividade analgésica
Estrutura68	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	13	Peptídeo Opióide mimético	Atividade analgésica
Estrutura69	Xaa5-Pro	14	Antagonistas de angiotensina II	Anti-hipertensão
Estrutura70	Xaa5-Pro	14	Antagonistas de angiotensina II	Anti-hipertensão
Estrutura71	Xaa24-Pro	15	Antagonistas de angiotensina II	Anti-hipertensão
Estrutura72	Xaa24-Pro	15	Antagonistas de angiotensina II	Anti-hipertensão
Estrutura73	Xaa24 -Pro	15	Antagonistas de angiotensina II	Anti-hipertensão
Estrutura74	Xaa24-Pro	15	Antagonistas de angiotensina II	Anti-hipertensão
Estrutura75	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly	16	Oxitocina	Anteparto Pós parto

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura76	Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly	16	Oxitocina	Anteparto Pós parto
Estrutura77	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly	17	Vasopressin	Antidiurético
Estrutura78	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly	17	Vasopressin	Antidiurético
Estrutura79	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly	17	Vasopressin	Antidiurético
Estrutura80	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly	17	Vasopressin	Antidiurético
Estrutura81	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg	18	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura82	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg	18	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura83	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys- Pro-Val	19	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura84	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys- Pro-Val	19	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura85	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly	20	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura86	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly	20	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura87	Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly	21	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura88	Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly	21	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura89	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys	22	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura90	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys	22	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura91	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys	22	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura92	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys	22	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura93	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys	22	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura94	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys	22	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura95	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys	22	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura96	Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys	22	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura97	Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro	23	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura98	Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro	23	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura99	Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro	23	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura100	Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg-Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro	23	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura101	Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	24	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura102	Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	24	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura103	Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	24	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura104	Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Gly-Ala-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	24	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura105	Val-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	25	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura106	Val-Phe-Pro-Leu-Glu-Phe	25	hormônio adrenocorticotrópico	Regulação da atividade de CNS
Estrutura107	Lys-Leu-Val-Phe-Phe	26	Peptídeo amiloide	Anti-AD
Estrutura108	Lys-Leu-Val-Phe-Phe	26	Peptídeo amiloide	Anti-AD

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura109	Lys-Leu-Val-Phe-Phe	26	Peptídeo amiloide	Anti-AD
Estrutura110	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu	27	Angiotentensina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura111	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu	27	Angiotentensina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura112	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	28	Angiotentensina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura113	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	28	Angiotentensina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura114	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ala	29	Angiotentensina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura115	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ala	29	Angiotentensina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura116	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-Xaa7-Pro-Phe	30	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura117	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-Xaa7-Pro-Phe	30	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura118	Ser-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	31	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura119	Ser-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	31	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura120	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile	32	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura121	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile	32	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura122	MeGly-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	33	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura123	MeGly-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	33	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura124	MeGly-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile	34	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura125	MeGly-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ile	34	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura126	MeGly-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala	35	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura127	MeGly-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala	35	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura128	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Thr	36	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura129	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Thr	36	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura130	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro	37	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura131	Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro	37	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura132	Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	38	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura133	Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	39	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura134	Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe	39	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura135	Glu-Gly-Val-Tyr-Val-His-Pro-Val	40	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura136	Xaa9-Tyr-Lys(Arg)-His-Pro-Ile	41	Receptor de angiotensina II AT2	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura137	Xaa9-Tyr-Lys(Arg)-His-Pro-Ile	41	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura138	Xaa9-Tyr-Lys(Arg)-His-Pro-Ile	41	Agonista de angiotensina II	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura139	Arg-Leu-Cys-Arg-Ile-Val-Val-Ile-Arg-Val-Cys-Arg	42	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura140	Arg-Leu-Cys-Arg-Ile-Val-Val-Ile-Arg-Val-Cys-Arg	42	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura141	Ala-Leu-Trp-Lys-Thr-Met-Leu-Lys-Lys-Leu-Gly-Thr-Met-Ala-Leu-His-Ala-Gly	43	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura142	Ala-Leu-Trp-Lys-Thr-Met-Leu-Lys-Lys-Leu-Gly-Thr-Met-Ala-Leu-His-Ala-Gly	43	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura143	Ala-Leu-Trp-Lys-Thr-Met-Leu-Lys-Lys-Leu-Gly-Thr-Met-Ala-Leu-His-Ala-Gly	43	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura144	Ala-Leu-Trp-Lys-Thr-Met-Leu-Lys-Lys-Leu-Gly-Thr-Met-Ala-Leu-His-Ala-Gly	43	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura145	Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln	44	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura146	Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln	44	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura147	Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln	44	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura148	Gly-Ile-Gly-Ala-Val-Leu-Lys-Val-Leu-Thr-Thr-Gly-Leu-Pro-Ala-Leu-Ile-Ser-Trp-Ile-Lys-Arg-Lys-Arg-Gln-Gln	44	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura149	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Ala-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-Lys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala-Leu-Lys-Ala-Leu	45	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura150	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Ala-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-Lys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala-Leu-Lys-Ala-Leu	45	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura151	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Ala-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-Lys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala-Leu-Lys-Ala-Leu	45	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura152	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Ala-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-Lys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala-Leu-Lys-Ala-Leu	45	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura153	Gly-Met-Ala-Ser-Lys-Ala-Gly-Ala-Ile-Ala-Gly-Lys-Ile-Ala-Lys-Val-Ala-Leu-Lys-Ala-Leu	45	Peptídeo antimicrobial	Antimicrobial
Estrutura154	Met-Arg-Gly-Phe-Val	46	Peptídeo de resistência ao antibiótico	Antibiotic resistance
Estrutura155	Met-Arg-Gly-Phe-Val	46	Peptídeo de resistência ao antibiótico	Antibiotic resistance
Estrutura156	Met-Gln-Met-Lys-Lys-Val-Leu-Asp-Ser	47	Peptídeo anti-inflamatório	Anti-inflamação
Estrutura157	Met-Gln-Met-Lys-Lys-Val-Leu-Asp-Ser	47	Peptídeo anti-inflamatório	Anti-inflamação
Estrutura158	Met-Gln-Met-Lys-Lys-Val-Leu-Asp-Ser	47	Peptídeo anti-inflamatório	Anti-inflamação
Estrutura159	His-Asp-Met-Asn-Lys-Val-Leu-Asp-Leu	48	Peptídeo anti-inflamatório	Anti-inflamação
Estrutura160	His-Asp-Met-Asn-Lys-Val-Leu-Asp-Leu	48	Peptídeo anti-inflamatório	Anti-inflamação
Estrutura161	Met-Gln-Met-Asn-Lys-Val-Leu-Asp-Ser	49	Peptídeo anti-inflamatório	Anti-inflamação
Estrutura162	Met-Gln-Met-Asn-Lys-Val-Leu-Asp-Ser	49	Peptídeo anti-inflamatório	Anti-inflamação
Estrutura165	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	51	bradicinina	Indução de hipotensão

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura166	D-Arg-Arg-Pro-Xaa26-Gly-Phe-Ser-Phe-Leu-Arg	52	Antagonista de bradiconina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura167	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe	53	Agonista de bradiconina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura168	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Leu	54	Antagonista de bradiconina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura169	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-D-Phe-Phe-Arg	55	Antagonista de bradiconina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura170	Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe	56	Gastrina	Controlar entrada de comida
Estrutura171	Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe	56	Gastrina	Controlar entrada de comida
Estrutura172	Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	57	Antagonista de galanina	Controlar entrada de comida
Estrutura173	Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Trp-Phe-Trp-Leu-Leu	58	Antagonista de galanina	Controlar entrada de comida
Estrutura174	Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Trp-Phe-Trp-Leu-Leu	58	Antagonista de galanina	Controlar entrada de comida

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura175	Gly-Trp-Thr-Leu-Asn-Ser-Ala-Gly-Tyr-Leu-Leu-Gly-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met	59	Antagonista de galanina	Controlar entrada de comida
Estrutura176	Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp-Phe-Asn-Lys-Phe-His-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr-Ala-Ile-Gly-Val-Gly-Ala-Pro	60	calcitonina	Homeostase de cálcio
Estrutura177	Cys-Gly-Asn-Leu-Ser-Thr-Cys-Met-Leu-Gly-Thr-Tyr-Thr-Gln-Asp-Phe-Asn-Lys-Phe-His-Thr-Phe-Pro-Gln-Thr-Ala-Ile-Gly-Val-Gly-Ala-Pro	60	calcitonina	Homeostase de cálcio
Estrutura178	Ala-Ala-Gly-Ile-Leu-Thr-Val	61	peptídeo de antígeno associado ao melanoma	Anti-tumor
Estrutura179	Asn-Ala-Ala-Arg-Gln-Gly-Phe-Leu-Asn-Thr-Leu-Val-Val-Leu-His-Arg-Ala-Gly-Ala-Arg	62	peptídeo de antígeno associado ao melanoma	Anti-tumor
Estrutura180	Tyr-Met-Asp-Gly-Thr-Met-Ser-Gln-Val	63	peptídeo de antígeno associado ao melanoma	Anti-tumor

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura181	Ile-Ile-Ser-Ala-Val-Val-Gly-Ile-Leu	64	peptídeo de antígeno associado ao melano-ma	Anti-tumor
Estrutura182	His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val	65	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura183	His-His-Leu-Gly-Gly-Ala-Lys-Gln-Ala-Gly-Asp-Val	66	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura184	Glu-His-Ile-Pro-Ala	67	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura185	Arg-Gly-Asp-Val	68	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura186	Ciclo[Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val]	69	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura187	Arg-Gly-Asp-Ser	70	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura188	Thr-Asp-Val-Asn-Gly-Asp-Gly-Arg-His-Asp-Leu	71	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura189	Gly-Pro-Arg-Pro	72	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura190	D-Arg-Gly-Asp-Trp	73	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura191	Trp-Thr-Val-Pro-Thr-Ala	74	Peptídeo de fibrinogeno	Inibir agregação plaquetária
Estrutura192	Cys-Arg-Lys-Gln-Ala-Ala-Ser-Ile-Lys-Val-Ala-Val-Ser	75	Peptídeo de laminina	Inibir metástase
Estrutura193	Leu-Gly-Thr-Ile-Pro-Gly	76	Peptídeo de laminina	Inibir metástase
Estrutura194	Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg	77	Peptídeo de laminina	Inibir metástase
Estrutura195	Ser-Ala-Gly-Thr	78	Peptídeo de vitronectina	Inibir metástase

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura196	Cys-Arg-Lys-Gln-Ala-Ala-Ser-Ile-Lys-Val-Ala-Val-Ser	79	Peptídeo de laminina	Inibir metástase
Estrutura197	Cys-Arg-Lys-Gln-Ala-Ala-Ser-Ile-Lys-Val-Ala-Val-Ser	79	Peptídeo de laminina	Inibir metástase
Estrutura198	Val-His-Phe-Phe-Lys-Asn-Ile-Val-Thr-Ala-Arg-Thr-Pro	80	Peptídeos indutores de EAE	Controlar encefalomielite alérgica
Estrutura199	Val-His-Phe-Phe-Lys-Asn-Ile-Val-Thr-Ala-Arg-Thr-Pro	80	Peptídeos indutores de EAE	Controlar encefalomielite alérgica
Estrutura200	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asn-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	81	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura201	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Leu-Met-Asn-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	81	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura202	Ala-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	82	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura203	Ala-Ser-Ala-Ser-Ser-Leu-Met-Asp-Lys-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	82	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura204	Leu-Met-Asp-Iys-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	83	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura205	Asp-Glu-Glu-Ala-Val-Tyr-Phe-Ala-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	84	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura206	Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	85	Antagonista de Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura207	Ciclo(D-Trp-D-Asp-Pro-D-Val-Leu)	86	Antagonista de Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura208	Xaa13-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	87	Antagonista de Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura209	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Trp-Leu-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	88	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura210	Cys-Ser-Cys-Ser-Ser-Trp-Leu-Asp-Lys-Glu-Cys-Val-Tyr-Phe-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	88	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura211	Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Cys-Val-Tyr-Tyr-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	89	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura212	Cys-Thr-Cys-Phe-Thr-Tyr-Lys-Asp-Cys-Val-Tyr-Tyr-Cys-His-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp	89	Peptídeo de endotelina	Controlar a pressão sanguínea
Estrutura213	Val-Gln-Gly-Glu-Glu-Ser-Asn-Asp-Lys	90	Fatores de crescimento	Controlar o crescimento
Estrutura214	Val-Gln-Gly-Glu-Glu-Ser-Asn-Asp-Lys	90	Fatores de crescimento	Controlar o crescimento
Estrutura215	Asp-Val-Val-Asp-Ala-Asp-Glu-Tyr-Leu-Ile-Pro-Gln	91	Fatores de crescimento	Controlar o crescimento
Estrutura216	Asp-Ala-Asp-Glu-Tyr-Leu	92	Fatores de crescimento	Controlar o crescimento
Estrutura217	Xaa14-Met-His-Ile-Glu-Ser-Leu-Asp-Ser-Tyr-Thr-Xaa14	93	Fatores de crescimento	Controlar o crescimento
Estrutura218	Tyr-Arg-Ser-Arg-Lys-Tyr-Ser-Ser-Trp-Tyr	94	Fatores de crescimento	Controlar o crescimento
Estrutura219	Ala-Leu-Leu-Glu-Thr-Tyr-Cys-Ala-Thr-Pro-Ala-Lys-Ser-Glu	95	Fatores de crescimento	Controlar o crescimento
Estrutura220	Ala-Leu-Leu-Glu-Thr-Tyr-Cys-Ala-Thr-Pro-Ala-Lys-Ser-Glu	95	Fatores de crescimento	Controlar o crescimento
Estrutura221	His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys	96	Peotídeo liberador de hormônio do crescimen-to	Homônio de controle do crescimento

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura222	His-D-Trp-Ala-Trp-D-Phe-Lys	96	Peotídeo liberador de hormônio do crescimento	Homônio de controle do crescimento
Estrutura223	His-D-Trp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys	97	Peotídeo liberador de hormônio do crescimento	Homônio de controle do crescimento
Estrutura224	His-D-Trp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys	97	Peotídeo liberador de hormônio do crescimento	Homônio de controle do crescimento
Estrutura225	His-D-Trp-D-Lys-Trp-D-Phe-Lys	97	Peotídeo liberador de hormônio do crescimento	Homônio de controle do crescimento
Estrutura226	Xaa15-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly	98	Hormônio liberador de hormônio de luteinização	Controlar o hormônio de luteinização
Estrutura227	Xaa15-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly	98	Hormônio liberador de hormônio de luteinização	Controlar o hormônio de luteinização
Estrutura228	Xaa15-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro	99	Hormônio liberador de hormônio de luteinização agonist	Controlar o hormônio de luteinização
Estrutura229	Xaa15-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro	99	Hormônio liberador de hormônio de luteinização agonist	Controlar o hormônio de luteinização
Estrutura230	Xaa15-His-Trp-Ser-His-Asp-Trp-Lys-Pro-Gly	100	Hormônio liberador de hormônio de luteinização agonist	Controlar o hormônio de luteinização

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura231	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys	101	somatostatina	Homônio de controle do crescimento
Estrutura232	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys	101	somatostatina	Homônio de controle do crescimento
Estrutura233	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys	101	somatostatina	Homônio de controle do crescimento
Estrutura234	Xaa15-Leu-Asn-Phe-Ser-Ala-Gly-Trp	102	neuropeptídeo	Regulador do metabolismo de energia
Estrutura235	Xaa15-Leu-Asn-Phe-Ser-Thr-Gly-Trp	103	neuropeptídeo	Regulador do metabolismo de energia
Estrutura236	Xaa15-Leu-Asn-Phe-Ser-Thr-Gly-Trp	103	neuropeptídeo	Regulador do metabolismo de energia
Estrutura237	Glu-Ala-Leu-Glu-Leu-Ala-Arg-Gly-Ala-Ile-Phe-Gln-Ala	104	neuropeptídeo	Lesão cerebral
Estrutura238	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val	105	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito
Estrutura239	Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val	105	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Entrada de alimentação
Estrutura240	Cys-Nle-Arg-His-Xaa17-Arg-Trp-Gly-Cys	106	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Entrada de alimentação

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura241	Cys-Glu-His-D-Xaa17-Arg-Trp-Gly-Cys-Pro-Pro-Lys-Asp	107	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Entrada de alimentação
Estrutura242	Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys	108	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Disfunção de entrada de alimentação
Estrutura243	Nle-Asp-His-Xaa17-Arg-Trp-Lys	109	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Entrada de alimentação
Estrutura244	Nle-Gln-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gly	110	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Entrada de alimentação Anti-inflamação
Estrutura245	Nle-Lys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gly	110	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Entrada de alimentação Anti-inflamação
Estrutura246	Nle-Lys-His-D-Phe-Arg-D-Trp-Gly	110	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Entrada de alimentação Anti-inflamação
Estrutura247	Nle-Asp-His-Xaa17-Arg-Trp-Lys	111	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Entrada de alimentação Disfunção sexual marculina e feminina
Estrutura248	Nle-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys	112	Hormônios estimulantes de melanócito	Controlar melanócito Entrada de alimentação Disfunção sexual marculina e feminina
Estrutura249	Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu	113	Peptídeo indutor de sono	Induzir o sono

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Estrutura344	Arg-Lys-Asp-Val-Tyr	172	Imunoestimulante	Melhora a produção de células tímicas T e pode auxiliar na restauração da competência imunológica em sujeitos imunossuprimidos
Estrutura345	Arg-Lys-Asp-Val-Tyr	172	Imunoestimulante	Melhora a produção de células tímicas T e pode auxiliar na restauração da competência imunológica em sujeitos imunossuprimidos

(II)

HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.
Estrutura163	Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ala-Leu-Ile-Gln-Gln-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Gln-Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Phe	50
Estrutura164	Tyr-Thr-Ser-Leu-Ile-His-Ala-Leu-Ile-Gln-Gln-Ser-Gln-Asn-Gln-Gln-Gln-Lys-Asn-Glu-Gln-Glu-Leu-Leu-Glu-Leu-Asp-Lys-Trp-Ala-Ser-Leu-Trp-Asn-Trp-Phe	50
Estrutura250	Phe-Met-Arg-Phe	114
Estrutura251	Xaa15-Asp-Pro-Phe-Leu-Arg-Phe	115
Estrutura252	Cys-Nle-Arg-His-Xaa17-Arg-Trp-Gly-Cys	116
Estrutura253	Glu-Ala-Leu-Glu-Leu-Ala-Arg-Gly-Ala-Ile-Phe-Gln-Ala	117
Estrutura254	Glu-Ala-Leu-Glu-Leu-Ala-Arg-Gly-Ala-Ile-Phe-Gln-Ala	117
Estrutura255	Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe	118
Estrutura256	Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Tyr-Arg-Leu-Arg-Tyr	119
Estrutura257	His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr	120
Estrutura258	Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr	121
Estrutura259	Ile-Asn-Pro-Ile-Tyr-Arg-Leu-Arg-Tyr	122

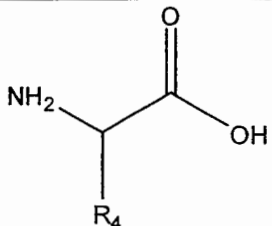
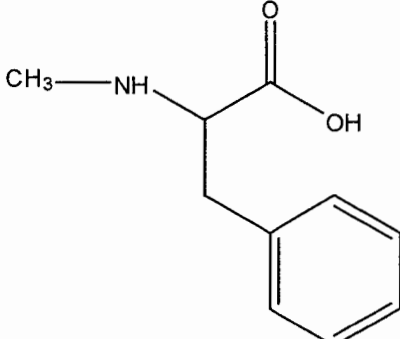
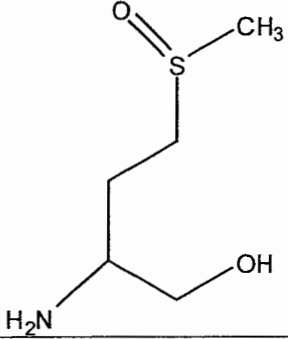
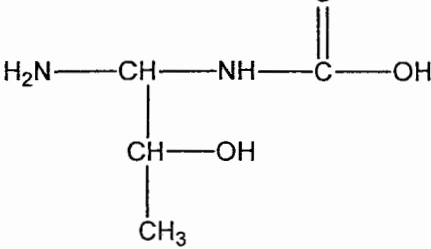
HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.
Estrutura260	Arg-Phe-Met-Trp-Met-Lys	123
Estrutura261	Tyr-D-Ala-Phe-Asp-Val-Val-Gly	124
Estrutura262	Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly	125
Estrutura263	Tyr-Xaa4-Gly-Phe-Xaa4	126
Estrutura264	Tyr-Xaa4-Gly-Xaa19-Xaa4	127
Estrutura265	Tyr-Pro-Trp-Thr-Gln-Arg-Phe	128
Estrutura266	Phe-Leu-Phe-Gln-Pro-Gln-Arg-Phe	129
Estrutura267	Tyr-Pro-Phe-Phe	130
Estrutura268	Tyr-Pro-Trp-Phe	131
Estrutura269	Xaa25-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-D-Arg-Gly	132
Estrutura270	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly	133
Estrutura271	Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Lys-Gly	133
Estrutura272	Tyr-Glu-Glu-Ile-Glu	134
Estrutura273	Tyr-Glu-Glu-Ile-Glu	134
Estrutura274	Tyr-Glu-Glu-Ile-Glu	134
Estrutura275	Tyr-Glu-Glu-Ile-Glu	134
Estrutura276	Thr-Ser-Thr-Glu-Pro-Gln-Tyr-Gln-Pro-Gly-Glu-Asn-Leu	135
Estrutura277	Tyr-Glu	136
Estrutura278	Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly	137
Estrutura279	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val-His-Glu-Val-Lys-Asn	138
Estrutura280	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val-His-Glu-Val-Lys-Asn	138
Estrutura281	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val-His-Glu-Val-Lys-Asn	138
Estrutura282	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val-His-Glu-Val-Lys-Asn	138
Estrutura283	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	139
Estrutura284	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	139
Estrutura285	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	139

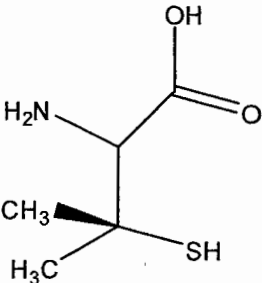
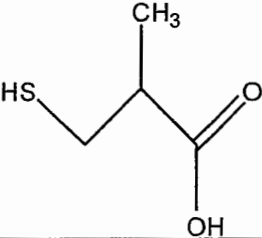
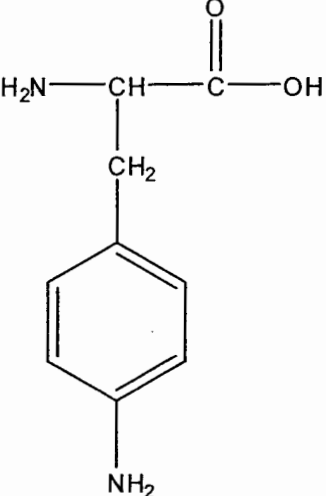
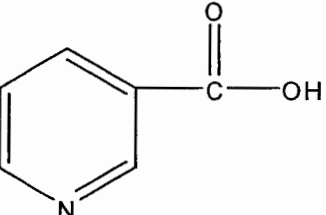
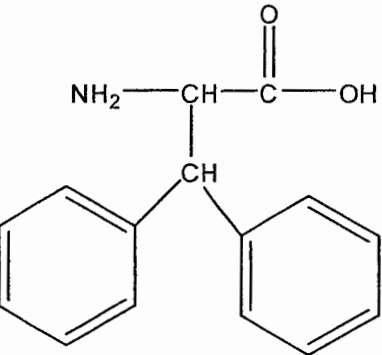
HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.
Estrutura286	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ser-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	140
Estrutura287	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ser-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	140
Estrutura288	Arg-Phe-Ala-Arg-Lys-Gly-Ala-Leu-Arg-Gln-Lys-Asn-Val	141
Estrutura289	Gln-Lys-Arg-Pro-Ser-Gln-Arg-Ser-Lys-Tyr-Leu	142
Estrutura290	Gln-Lys-Arg-Pro-Ser-Gln-Arg-Ser-Lys-Tyr-Leu	142
Estrutura291	Gln-Lys-Arg-Pro-Ser-Gln-Arg-Ser-Lys-Tyr-Leu	142
Estrutura292	Gly-Lys-Gly-Arg-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Arg-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	143
Estrutura293	Gly-Lys-Gly-Arg-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Arg-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	143
Estrutura294	Gly-Lys-Gly-Ala-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Arg-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	144
Estrutura295	Gly-Lys-Gly-Ala-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Arg-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	144
Estrutura296	Gly-Lys-Gly-Arg-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Ala-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	144
Estrutura297	Gly-Lys-Gly-Arg-Gly-Leu-Ser-Leu-Ser-Ala-Phe-Ser-Trp-Gly-Ala	144
Estrutura298	Arg-Lys-Glu-Val-Tyr	145
Estrutura299	Arg-Lys-Glu-Val-Tyr	145
Estrutura300	Arg-Lys-Glu-Val-Tyr	145
Estrutura301	Arg-Lys-Glu-Val-Tyr	145
Estrutura302	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp	146
Estrutura303	D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Cys-Trp	146
Estrutura304	Asp-Ser-Phe-Val-Xaa21-Leu-Met	147
Estrutura305	Asp-Lys-Phe-Val-Gly-N-Me-Leu-Nle	148
Estrutura306	Asp-Lys-Phe-Val-Gly-N-Me-Leu-Nle	148
Estrutura307	Asp-Ser-Phe-Val-Gly-Leu-Nle	149
Estrutura308	Asp-Tyr-D-Trp-Val-D-Trp-D-Trp-Lys	150
Estrutura309	Asp-Tyr-D-Trp-Val-D-Trp-D-Trp-Lys	150
Estrutura310	Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Val-Gly-Leu-Met	151
Estrutura311	Leu-Asp-Gln-Trp-Phe-Gly	152
Estrutura312	Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-N-Me-Phe-Gly-Leu-Met	153
Estrutura313	Asp-Met-His-Asp-Phe-Phe-Pro-Gly-Leu-Met	154
Estrutura314	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met	155

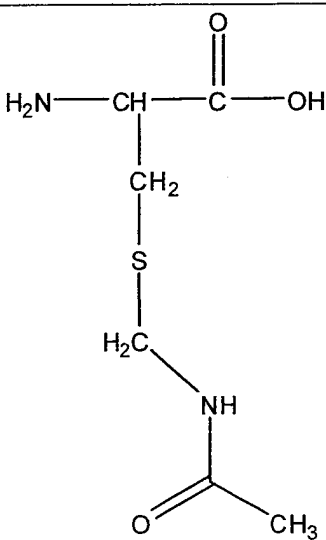
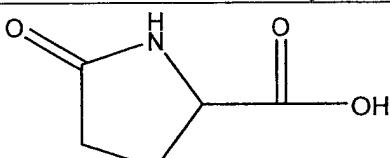
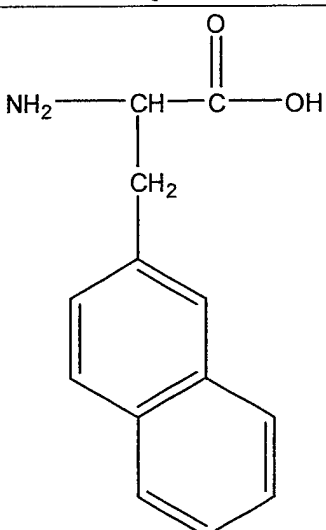
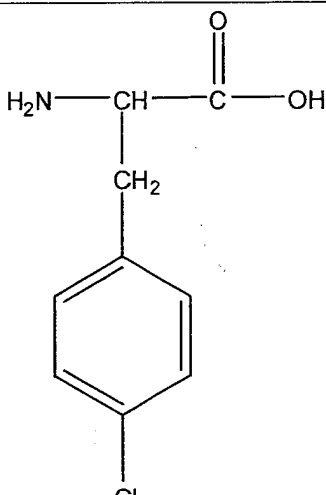
HPP/HPC de Peptídeo	Fármaco Parental	SEQ ID NO.
Estrutura315	D-Arg-D-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-D-Trp-Phe-D-Trp-Leu-Leu	156
Estrutura316	D-Arg-D-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-D-Trp-Phe-D-Trp-Leu-Leu	156
Estrutura317	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-Pro-Trp	157
Estrutura318	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-Pro-Trp	157
Estrutura319	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-MeLeu-Trp	158
Estrutura320	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-D-Pro-MeLeu-Trp	158
Estrutura321	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Pro-Leu-Met	159
Estrutura322	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Pro-Leu-Met	159
Estrutura323	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Sar-Leu-Xaa22	160
Estrutura324	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Sar-Leu-Xaa22	160
Estrutura325	Tyr-D-Phe-Phe-D-His-Leu-Met	161
Estrutura326	Arg-Ala-D-Trp-Phe-D-Pro-Pro-Nle	162
Estrutura327	Arg-Ala-D-Trp-Phe-D-Pro-Pro-Nle	162
Estrutura328	Arg-Ala-D-Trp-Phe-D-Pro-Pro-Nle	162
Estrutura328	Ala-Ala-D-Trp-Phe-D-Pro-Pro-Nle	163
Estrutura330	Tyr-Phe-Leu-Leu-Arg-Asn-Pro	164
Estrutura331	Met-Ser-Arg-Pro-Ala-Cys-Pro-Asn-Asp-Lys-Tyr-Glu	165
Estrutura332	Met-Ser-Arg-Pro-Ala-Cys-Pro-Asn-Asp-Lys-Tyr-Glu	165
Estrutura333	Val-Val-Xaa23-Ala-Xaa23	166
Estrutura334	Val-Val-Xaa23-Ala-Xaa23	166
Estrutura335	Val-Val-Xaa23-Ala-Xaa23	166
Estrutura336	His-Cys-Lys-Phe-Trp-Trp	167
Estrutura337	His-Cys-Lys-Phe-Trp-Trp	167
Estrutura338	Thr-Tyr-Ile-Cys-Glu-Val-Glu-Asp-Gln-Lys-Glu-Glu	168
Estrutura339	Thr-Tyr-Ile-Cys-Glu-Val-Glu-Asp-Gln-Lys-Glu-Glu	168
Estrutura340	Tyr-Ala-Gly-Ala-Val-Val-Asn-Asp-Leu	169
Estrutura341	Ile-Leu-Pro-Trp-Lys-Trp-Pro-Trp-Trp-Pro-Trp-Arg-Arg	170
Estrutura342	Ile-Leu-Pro-Trp-Lys-Trp-Pro-Trp-Trp-Pro-Trp-Arg-Arg	170
Estrutura 343	Thr-Asp-Val-Asn	171

A estrutura dos aminoácidos não usuais (Xaa1, Xaa2, Xaa3, Xaa4, Xaa5, Xaa7, Xaa9, Xaa13, Xaa14, Xaa15, Xaa17, Xaa19, Xaa21, Xaa22, Xaa23, Xaa24, Xaa25 e Xaa26) aparecidas na SEQ ID NO. 1-172 são listadas na Tabela B:

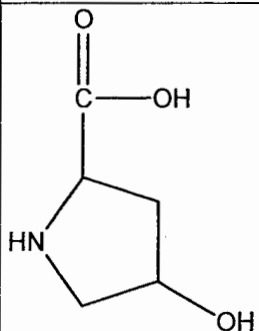
5 Tabela B. Aminoácidos não usuais aparecidos na SEQ ID NO. 1-172

Abreviação	Estrutura
Xaa	 , em que R₄ é definida igual acima.
Xaa1 (MePhe)	
Xaa2 (Met(O2)-L)	
Xaa3 (Retro-inverso-Thr)	

Abreviação	Estrutura
Xaa4 (D-Pen)	
Xaa5	
Xaa7 (4-amino Phe)	
Xaa9	
Xaa13 (Ac-Dip)	

Abreviação	Estrutura
Xaa14 (Cys(Acm))	 The structure shows a central alpha-carbon bonded to an amino group (H₂N), a carboxylic acid group (C(=O)OH), a methylene group (CH₂), and a side chain. The side chain consists of a sulfur atom (S) bonded to a methylene group (H₂C), which is further bonded to a nitrogen atom (NH). This nitrogen is part of an amide group (C(=O)CH₃).
Xaa15 (pGlf)	 The structure shows a five-membered pyrrolidine ring. One carbon of the ring is part of a carboxylic acid group (C(=O)OH). The adjacent carbon is bonded to a hydrogen atom and a carbonyl group (C=O). The nitrogen atom of the ring is also bonded to a carbonyl group (C=O).
Xaa17 (D-Nal(2))	 The structure shows a tryptophan-like side chain. It features an indole ring system (two fused benzene rings) attached to a methylene group (CH₂), which is in turn attached to the alpha-carbon of an amino acid backbone (CH(NH₂)C(=O)OH).
Xaa19	 The structure shows a para-chlorophenyl side chain. It features a benzene ring with a chlorine atom (Cl) at the para position, attached to a methylene group (CH₂), which is in turn attached to the alpha-carbon of an amino acid backbone (CH(NH₂)C(=O)OH).

Abreviação	Estrutura
Xaa21	$\text{NH}_2 - \text{C}(\text{H}_2) - \text{C}(\text{H}_2) - \text{C}(=\text{O}) - \text{OH}$
Xaa22	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N} - \text{CH} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{S}=\text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Xaa23	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{O} \\ \quad \parallel \\ \text{H}_2\text{N} - \text{CH} - \text{C} - \text{H}_2 - \text{C} - \text{OH} \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{H} \\ \\ \text{CH} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$
Xaa24	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{HO} - \text{C} - \text{CH} - \text{N} - \text{CH} - \text{C} - \text{OH} \\ \quad \\ \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$
Xaa25	$\text{HS} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}(=\text{O}) - \text{OH}$

Abreviação	Estrutura
Xaa26	

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo inclui um composto com uma estrutura selecionada do grupo constituído pelas Estruturas 2-345, tal como supra definido, incluindo estereoisômeros e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, em que:

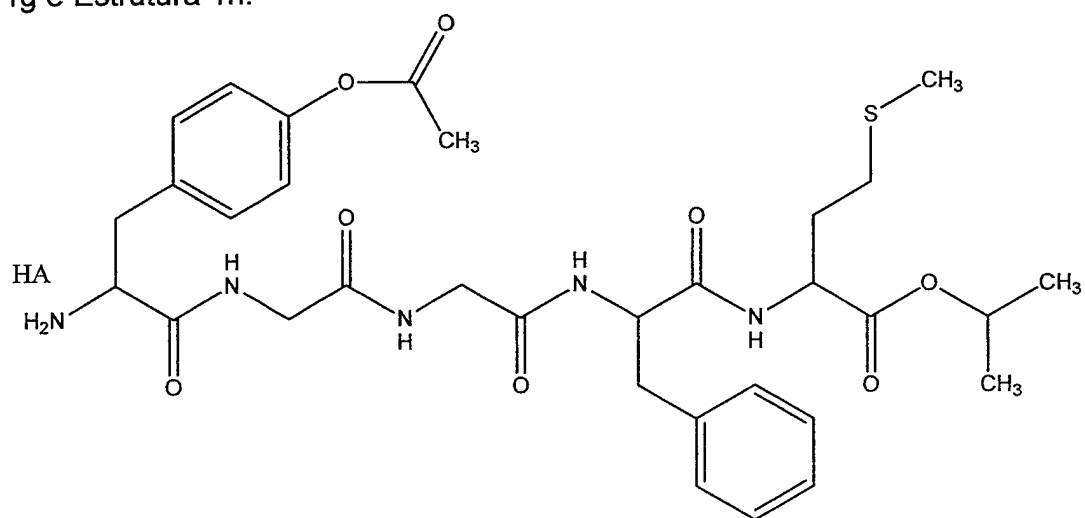
- 5 HA, Ar, X, X₄, X₅, X₆, X₇, X₈, X₉, X₁₀, X₂₁, X₂₂, X₂₃, X₂₄, X₂₅, X₂₆ e X₂₇ são definidos igual acima;

- R é selecionado do grupo consistindo em H, de 1-20 alquila de carbonos substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, de 1-20 alcóxil de carbonos substituído e insubstituído, de 1-20 alquiltio de carbonos substituído e insubstituído, de 1-20 alquilamino de carbonos substituído e insubstituído, arila substituída e insubstituída e resíduos de heteroarila substituída e insubstituída;

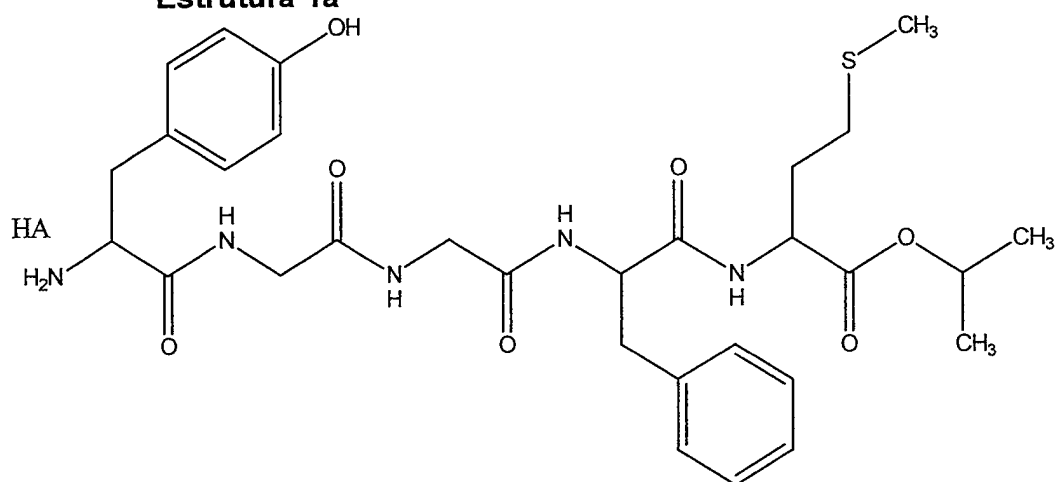
- 15 R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆ e R₂₇ são independentemente selecionados do grupo consistindo em H, O, 1-20 alquila de carbono substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída e heterocicloalquila substituída e insubstituída, 1-20 alcóxila de carbono substituído e insubstituído, 1-20 alquítio de carbono substituído e insubstituído, 1-20 alquilamino de carbono substituído e insubstituído, 1-20 alquenila de carbono substituída e insubstituída, 1-20 alquinila de carbono substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída e resíduos de heteroarila substituída e insubstituída;

- 25 Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo compreende uma forma estrutura selecionada do grupo constituído pela Estrutura 1a, Estrutura 1b, Estrutura 1c, Estrutura 1d, Estrutura 1e, Estrutura

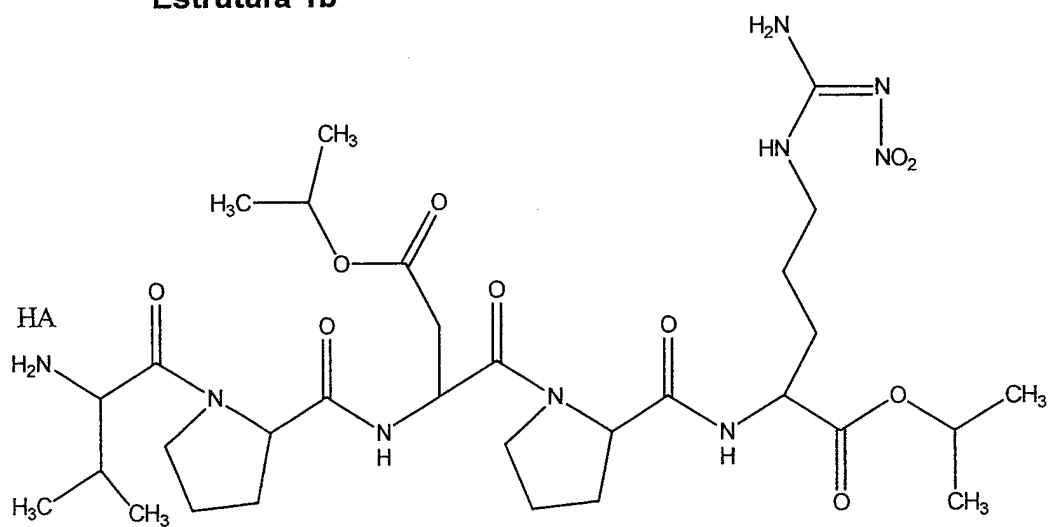
1g e Estrutura 1h:



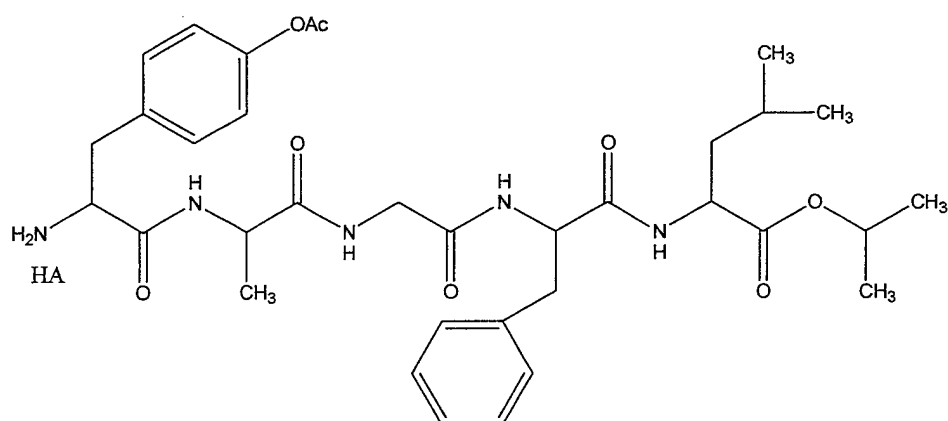
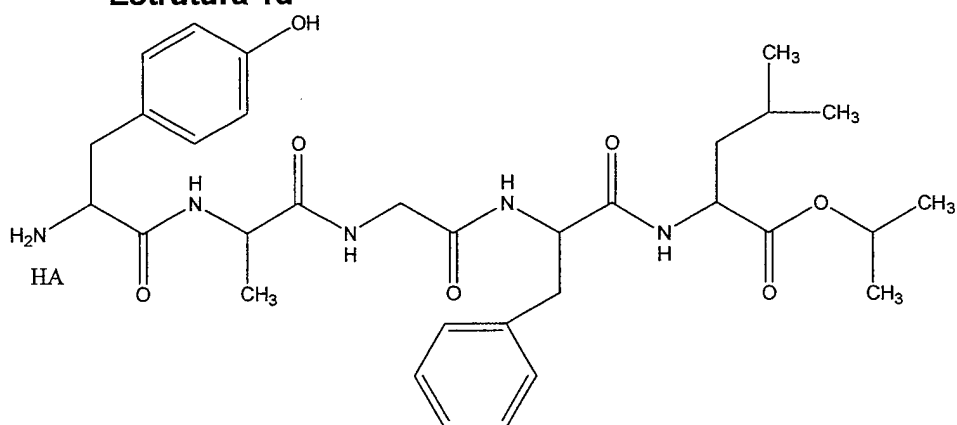
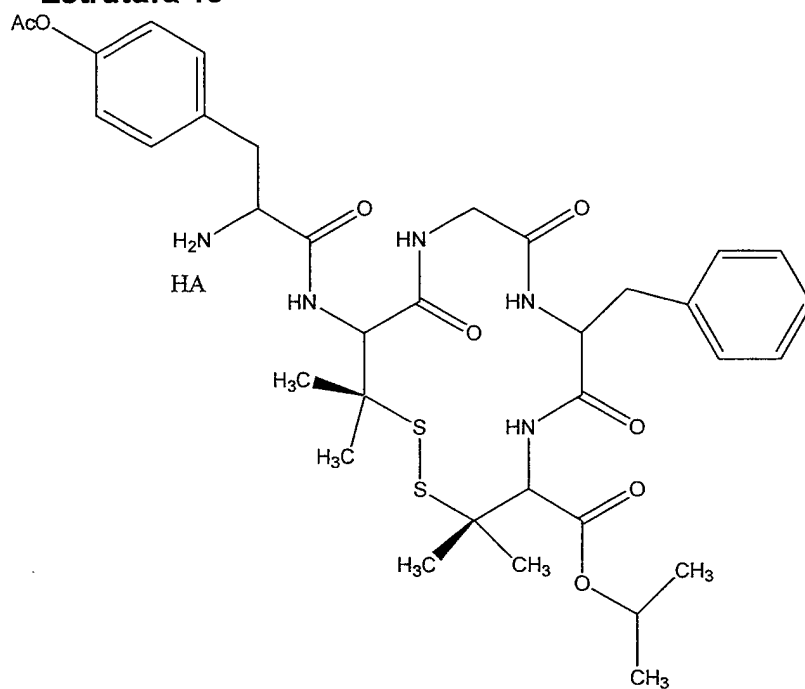
Estrutura 1a

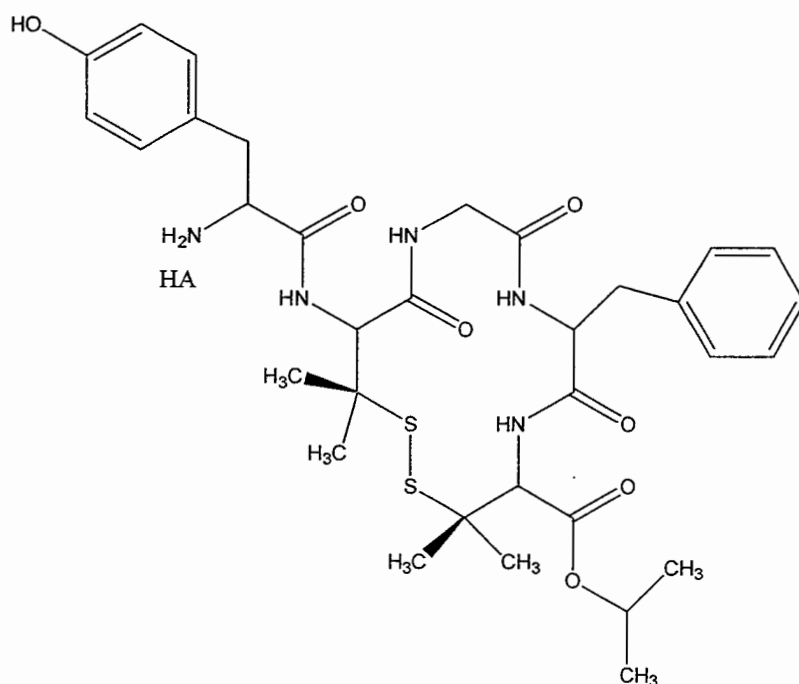
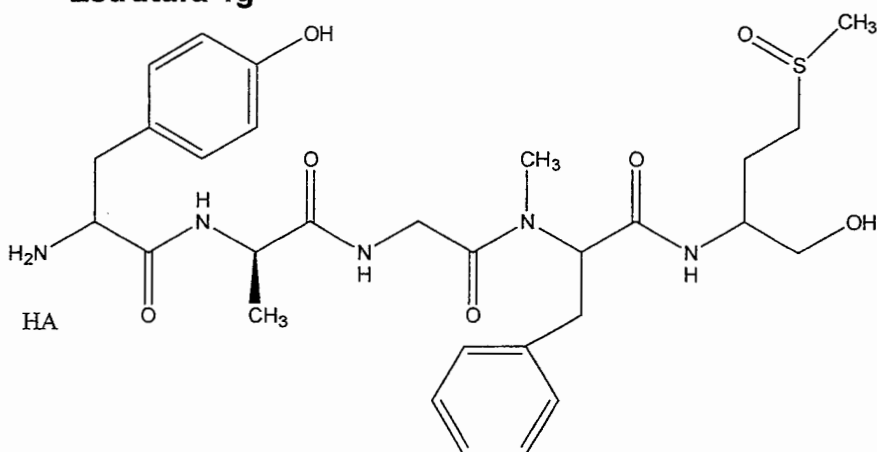


Estrutura 1b



Estrutura 1c

**Estrutura 1d****Estrutura 1e****Estrutura 1f**

**Estrutura 1g****Estrutura 1h**

incluindo estereoisômeros e seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que:

- 5 $X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, X_9, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ e HA são definidos iguais o acima.

Síntese de fase sólida da HPP/HPC de peptídeo

- Peptídeos mais curtos (<10 aminoácidos) podem ser sintetizados por síntese de fase de solução, mas é muito difícil a síntese de peptídeos longos por fase de solução. HPPs/HPCs dos peptídeos na presente
10 revelação são peptídeos modificados e não podem ser sintetizados pelo método padrão de síntese de peptídeo em fase sólida (da terminação C para a

terminação N).

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo é sintetizada a partir da terminação N até a terminação C, em que o método de síntese compreende as etapas seguintes:

- 5 Um método de preparação de uma HPC de peptídeo usando síntese de fase sólida compreendendo:

a) prover uma resina quimicamente modificada (por exemplo, resina de cloreto de tritila e resina éster carbonato);

- 10 b) proteger o grupo carboxílico de todos os resíduos de aminoácido naturais ou modificados conforme desejado de acordo com a HPC de peptídeo com um grupo de proteção (por exemplo, grupo 2-(4-nitrofenilsulfonil)etila e grupo 9-fluorenilmetila) para prover um resíduos de aminoácido protegido por COOH;

- 15 c) acoplar o resíduo de aminoácido protegido por COOH na terminação N da HPC do peptídeo à resina quimicamente modificada para prover um precursor de HPC de peptídeo protegido por COOH com um resíduo de aminoácido;

- 20 d) desproteger o grupo protegido carboxílico protegido do precursor de HPC de peptídeo protegido por COOH usando reagentes de desproteção (por exemplo, 1% de DBU/20% de piperidina/79% de DMF, ou outros reagentes que podem desproteger o grupo carboxílico protegido); para prover um precursor de HPC de peptídeo desprotegido por COOH imobilizado com um resíduo de aminoácido;

- 25 e) repetir as etapas c) e d) usando o resíduo de aminoácido protegido por COOH da HPC de peptídeo até que um precursor de HPC de peptídeo não protegido por C imobilizado com todos os resíduos de aminoácidos, exceto o resíduo de aminoácido de terminação C seja provido;

- 30 f) ligar um resíduo de aminoácido de terminação C com ligação a um resíduo de aminoácido de terminação C a temperatura ambiente através de ligação covalente para prover um aminoácido de terminação C modificado em que a temperatura ambiente é selecionado do grupo consistindo em alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída,

heterocicloalquila substituída e insubstituída, alquioxila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquinila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída, heteroarila substituída e insubstituída e unidade de transporte selecionada do grupo constituído pela Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np, Estrutura Nq e Estrutura Nr como supra definido;

g) acoplar o aminoácido de terminação C modificado ao precursor da HPC de peptídeo desprotegido de C imobilizado obtido da etapa e) para prover uma HPC de peptídeo imobilizada; e

h) liberar a HPC de peptídeo imobilizado da resina para prover a HPC de peptídeo.

Em certas modalidades, uma resina quimicamente modificada pode ser acoplada diretamente com o aminoácido protegido, ou uma resina quimicamente modificada pode ser primeiro adicionalmente modificada e depois acoplar com o aminoácido protegido por COOH;

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo compreendendo uma unidade de transporte sobre o aminoácido de terminação C é preparada pelo acoplamento à cadeia peptídica do aminoácido de terminação C em que o grupo carboxílico está ligado a uma unidade de transporte conforme descrito acima. Por exemplo, a unidade de transporte é selecionada do grupo constituído pela Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np, Estrutura Nq e Estrutura Nr tal como definido acima.

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo compreendendo uma unidade de transporte sobre o aminoácido de terminação C é preparado por acoplamento à cadeia peptídica do aminoácido de terminação C em que o grupo carboxílico está protegido, desproteger o grupo carboxílico e finalmente acoplar a uma unidade de transporte. Por exemplo, a unidade de transporte é selecionada do grupo constituído pela Estrutura Na, Es-

estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np, Estrutura Nq e Estrutura Nr, tal como definido acima.

5 Em certas modalidades, a liberação da HPP/HPC de peptídeo é realizada com alto rendimento. Por exemplo, em certas modalidades, a resina é uma resina de cloreto de tritila em que a etapa de liberação pode ser realizada pela reação com TFA/DCM (por exemplo, 5%). Em certas modalidades, a resina é uma resina éster de carbonato e a etapa de liberação pode
10 ser realizada reagindo com Pd-C (por exemplo, 10% em metanol) e H₂.

Em certas modalidades, a reação de acoplamento é realizada na presença de reagentes de acoplamento. Exemplos de reagentes de acoplamento incluem, sem limitação, HBTU/DIPEA/HOBt, TBTU/DIPEA/HOBt, BOP/DIPEA/HOBt, HATU/DIPEA/HOBt e DIC/HOB, e suas combinações.

15 Como usado aqui, a menos que definido de outra forma:
"DBU" significa 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno;
"DMF" significa dimetilformamida;
"DIPEA" significa N,N-diisopropiletilamina;
"HBTU" significa O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronium-
20 hexafluoro-fosfato;
"HObT" significa 1-hidroxilbenzotriazol;
"TBTU" significa O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronium-tetrafluorborato;
"BOP" significa benzotriazol-1-il-N-oxi-
25 tris(pirrolidino)fosfôniohexafluorofosfato;
"HATU" significa N-[(dimetilamino)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridino-1-ilmetileno]-N-metilmetanaminio hexafluorofosfato N-óxido
"DIC" significa diisopropilcarbodiimida e
"TFA" significa ácido trifluoroacético.

30 II. Composições farmacêuticas compreendendo HPPs/HPCs

Outro aspecto da invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos uma HPP/HPC de peptídeo e um carre-

ador farmacêuticamente aceitável.

O termo "carreador farmacêuticamente aceitável" como usado aqui significa um material farmacêuticamente aceitável, composição ou veículo, tal como um agente de enchimento líquido ou sólido, diluente, excipiente, solvente ou material encapsulante, envolvido no carregamento ou transporte de uma HPP/HPC a partir de um local, fluido corporal, tecido, órgão (interno ou externo), ou parte do corpo, para outro local, fluido corporal, tecido, órgão ou parte do corpo.

Cada carreador é "farmacêuticamente aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes, por exemplo, uma HPP/HPC, da formulação e adequado para uso em contato com o tecido ou órgão de um sistema biológico sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, imunogenicidade ou outros problemas ou complicações, compatíveis com uma razão de risco/benefício razoável.

Alguns exemplos de materiais que podem servir como carreadores farmacêuticamente aceitáveis incluem: (1) açúcares, como a lactose, glucose e sacarose, (2) amidos, como o amido de milho e fécula de batata; (3), celulose e seus derivados, tais como sódio carboximetil celulose, etil celulose e acetato celulose; (4) tragacanto em pó; (5) malte; (6) gelatina (7); talco; (8) excipientes, tais como manteiga de cacau e ceras de supositório; (9) óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de algodão, óleo de cártamo, óleo de gergelim, azeite de oliva, óleo de milho e óleo de soja; (10) glicóis, como propileno glicol, (11) polióis, como glicerina, sorbitol, manitol e polietileno glicol; (12) ésteres, tais como oleato de etila e laurato de etila; (13) agar; (14) agentes de tamponamento, como o hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; (15) ácido algínico; (16) água apirogênica; (17) solução salina isotônica; (18) solução de Ringer; (19) álcool, como o álcool etílico e álcool propano (20); soluções tampão fosfato; e (21) outras substâncias atóxicas compatíveis empregadas em formulações farmacêuticas, tais como acetona.

As composições farmacêuticas podem conter substâncias auxiliares farmacêuticamente aceitáveis, conforme exigido para aproximar as condições fisiológicas, tais como agentes de ajuste de pH e de tampona-

mento, agentes ajustadores de toxicidade e outros, por exemplo, acetato de sódio, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio e outros.

Em uma modalidade, o carreador farmacêuticamente aceitável é um carreador aquoso, por exemplo, solução salina tamponada e outros. Em
5 certas modalidades, o carreador farmacêuticamente aceitável é um solvente polar, por exemplo, água, acetona e álcool.

A concentração de HPP/HPC nessas formulações pode variar muito e será selecionada principalmente com base em volumes de fluido, viscosidades, peso corporal e outros, de acordo com o modo particular de
10 administração selecionado e as necessidades do sistema biológico. Por exemplo, a concentração pode ser 0,0001% a 100%, 0,001% a 50%, 0,01% a 30%, 0,1% a 10% em peso.

As composições da invenção podem ser administradas para o uso profilático, terapêutico e/ou higiênico. Essa administração pode ser tópi-
15 ca, mucosal, por exemplo, oral, nasal, vaginal, retal, parenteral, transdérmica, subcutânea, intramuscular, intravenosa, por inalação, oftálmica e outras rotas convenientes. As composições farmacêuticas podem ser administradas em uma variedade de formas de dose unitária dependendo do método de administração. Por exemplo, formas de dosagem unitária adequadas para
20 administração oral incluem o pó, comprimidos, pílulas, cápsulas e pastilhas.

Assim, uma típica composição farmacêutica para administração intravenosa seria de cerca de 10^{-10} g a cerca de 100 g, cerca de 10^{-10} g a cerca de 10^{-3} g, cerca de 10^{-9} g a cerca de 10^{-6} g, cerca de 10^{-6} g a cerca de 100 g, cerca de 0,001 g a cerca de 100 g, cerca de 0,01 g a cerca de 10 g ou
25 cerca de 0,01 g a cerca de 1 g, por sujeito ao dia. Dosagens de cerca de 0,01 mg a cerca de 50 g, por sujeito ao dia podem ser utilizadas. Métodos efetivos para preparar composições administráveis parenteralmente serão conhecidos ou aparentes para aqueles versados na técnica e são descritos mais detalhadamente em publicações como Remington's Pharmaceutical
30 Science, 15ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1980).

III. Aplicações de HPPs/HPCs

i) Métodos para a penetração de uma barreira biológica.

Outro aspecto da invenção refere-se a um método de uso de uma composição da invenção em penetrar uma ou mais barreiras biológicas em um sujeito biológico. O método compreende uma etapa de administração a um sujeito biológico de uma HPP/HPC ou um peptídeo ou composto relacionado ao peptídeo, ou uma composição farmacêutica sua. Em certas modalidades, uma HPP/HPC exibe mais do que cerca de 10 vezes ou maior, 50 vezes ou maior, > cerca de 100 vezes ou maior, > cerca de 200 vezes maior, > cerca de 300 vezes ou maior, > cerca de 500 vezes ou maior, > cerca de 1.000 vezes ou maior taxa de penetração através de uma ou mais barreiras biológicas do que a sua fármaco parental.

O termo "barreira biológica", como usado aqui refere-se a uma camada biológica que separa um ambiente em diferentes áreas espaciais ou compartimentos, cuja separação é capaz de modular (por exemplo, restringir, limitar, melhorar ou não agir em) a passagem através, penetração ou translocação de substância ou matéria de um compartimento/área para outra. As diferentes áreas espaciais ou compartimentos referidos neste documento podem ter o mesmo ou diferente(s) ambiente(s) químico ou biológico. A camada biológica, como referida aqui inclui, mas não está limitada a, uma membrana biológica, uma camada celular, uma estrutura biológica, uma superfície interna dos sujeitos, organismos, órgãos ou cavidades do corpo, uma superfície externa dos sujeitos, organismos, órgãos ou cavidades corporais, ou qualquer combinação ou suas pluralidades.

Exemplos de uma membrana biológica incluem uma estrutura de bicamada lipídica, membrana de células eucarióticas, membrana de células procariotas e membrana intracelular (por exemplo, o núcleo ou membrana organela, tal como membrana ou envelope do aparelho de Golgi, retículo endoplasmático rugoso e suave (ER), ribossomos, vacúolos, vesículas, lipossomos, mitocôndrias, lisossomos, núcleo, cloroplastos, plastídeos, peroxissomos ou microcorpos).

A bicamada lipídica aqui referida é uma camada dupla de moléculas da classe de lipídios, incluindo, mas não limitada aos fosfolipídios e colesterol. Em uma modalidade particular, lipídios para bicamada são molé-

culas anfífilas constituídas por grupos de cabeça polar e caudas de ácidos graxos apolares. A bicamada é composta de duas camadas de lipídios dispostas de modo que suas caudas de hidrocarbonetos se enfrentem entre si para formar um núcleo oleoso mantido em conjunto pelo efeito hidrofóbico, enquanto suas cabeças carregadas enfrentam as soluções aquosas de ambos os lados da membrana. Em outra modalidade particular, a bicamada lipídica pode conter uma ou mais proteínas incorporadas e/ou molécula(s) de açúcar.

Exemplos de uma camada celular incluem um revestimento de células eucarióticas (por exemplo, epitélio, lâmina própria e músculo liso ou mucosa muscular (no trato gastrointestinal)), um revestimento de células procarióticas (por exemplo, camada de superfície ou camada S que se refere a uma camada monomolecular de estrutura bidimensional composta de proteínas idênticas ou glicoproteínas, especificamente, uma camada S refere-se a uma parte de um envelope de células comumente encontrado em bactérias e archaea), um biofilme (uma comunidade estruturada de microorganismos encapsulados dentro de uma matriz polimérica autodesenvolvida e aderente a uma superfície viva ou inerte), e uma camada de células vegetais (por exemplo, epiderme). As células podem ser células normais ou células patológicas (por exemplo, células de doença, células cancerosas).

Exemplos de estruturas biológicas incluem estruturas seladas por junções apertadas ou de oclusão que provêm uma barreira para a entrada de toxinas, bactérias e vírus, por exemplo, a barreira de leite sanguíneo e a barreira hematoencefálica (BBB). Em particular, BBB é composta de uma classe impermeável de endotélio, que apresenta tanto uma barreira física através de junções adjacentes que juntam células endoteliais da vizinhança quanto uma barreira de transporte compreendida por transportadores de efluxo. A estrutura biológica também pode incluir uma mistura de células, proteínas e açúcares (por exemplo, coágulos de sangue).

Exemplos da superfície interna dos sujeitos, organismos, órgãos ou cavidades corporais incluem mucosa bucal, mucosa do esôfago, mucosa gástrica, mucosa intestinal, mucosa olfativa, mucosa oral, mucosa brônqui-

ca, mucosa uterina e endométrio (a mucosa do útero, camada interna da parede de um grão de pólen ou a camada de parede interna de um esporo), ou uma combinação ou pluralidade desses.

Exemplos da superfície externa dos sujeitos, organismos, órgãos ou cavidades corporais incluem capilares (por exemplo, capilares no tecido do coração), membranas mucosas que são contínuas com a pele (por exemplo, como nas narinas, os lábios, as orelhas, a área genital e o ânus), superfície externa de um órgão (por exemplo, fígado, pulmão, estômago, cérebro, rim, coração, ouvidos, olhos, nariz, boca, língua, cólon, pâncreas, vesícula biliar, duodeno, estômago e reto, cólon e reto, intestino, veia, sistema respiratório, vascular, o anoreto e prurido anal), pele, cutícula (por exemplo, camadas de células epidérmicas mortas ou queratinócitos ou camada superficial de células sobrepostas cobrindo o eixo do cabelo de um animal, uma estrutura multi-camadas fora da epiderme de muitos invertebrados, cutículas vegetais ou cutina de polímeros e/ou cutano), camada externa da parede de um grão de pólen ou a camada de parede externa de um esporo) e uma combinação ou pluralidade dos mesmos.

Além disso, uma barreira biológica inclui adicionalmente uma camada de açúcar, uma camada de proteína ou qualquer outra camada biológica, ou uma combinação ou pluralidade das mesmas. Por exemplo, a pele é uma barreira biológica que tem uma pluralidade de camadas biológicas. A pele compreende uma camada da epiderme (superfície externa), uma camada de demis e uma camada subcutânea. A camada da epiderme contém várias camadas incluindo uma camada de células basais, uma camada de células espinhosas, uma camada de células granulares e um estrato córneo. As células na epiderme são chamadas queratinócitas. O estrato córneo ("camada córnea/externa") é a camada mais externa da epiderme, em que as células aqui são planas e do tipo escala ("escamosa/espinocelular") em formato. Essas células contêm uma grande quantidade de queratina e estão dispostas em camadas sobrepostas que dão um caráter resistente e a prova de oleosidade e de água para a superfície da pele.

ii) Métodos para o diagnóstico de uma condição em um sistema

biológico.

Outro aspecto da invenção refere-se a um método de uso de uma composição da invenção no diagnóstico de uma condição em um sistema biológico. O método compreende as seguintes etapas:

- 5 1) administrar uma composição que compreende uma HPP/HPC de peptídeo ao sujeito biológico;
- 2) detectar a presença, localização ou quantidade da HPP/HPC, a unidade funcional da HPP/HPC ou um metabólito seu no sujeito biológico, e
- 10 3) determinar uma condição no sistema biológico.

Em certas modalidades, a HPP/HPC (ou o agente clivado da HPP / HPC) agrega no local de ação em que uma condição ocorre. Em certas modalidades, a presença, localização ou quantidade da unidade funcional da HPP/HPC também é detectada. Em certas modalidades, o apareci-

15 mento, desenvolvimento, progresso ou remissão de uma condição (por exemplo, o câncer) associada também é determinado.

Em certas modalidades, a HPP/HPC é rotulada com ou conjugada a um agente detectável. Alternativamente, a HPP/HPC está preparada para incluir radioisótopos para a detecção. Numerosos agentes detectáveis

20 estão disponíveis, que geralmente podem ser agrupados nas seguintes categorias:

(a) Radioisótopos, tal como ^{35}S , ^{14}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{125}I , ^3H e ^{131}I . O agente de diagnóstico pode ser rotulado com o radioisótopo usando as técnicas conhecidas na técnica e a radioatividade pode ser medida usando con-

25 tagem de cintilação, além disso, o agente de diagnóstico pode ser rotulado giratoriamente por ressonância paramagnética de elétron para rotulação de carbono e nitrogênio.

(b) Agentes fluorescentes, como BODIPY, análogos de BODIPY, quelatos terrosos raros (quelatos de európio), fluoresceína e seus derivados,

30 FITC, 5,6 carboxifluoresceína, rodamina e seus derivados, dansila, Lissamina, ficoeritrina, proteína fluorescente verde, proteína fluorescente amarela, proteína fluorescente vermelha e Vermelho Texas. Fluorescência pode ser

quantificada utilizando um fluorímetro.

(c) Vários agentes de substrato de enzima, tais luciferases (por exemplo, luciferase do vagalume e luciferase bacteriana), luciferina, 2,3-dihidroftalazinadionas, malato desidrogenase, urease, peroxidase tal como

5 peroxidase de raiz forte (HRPO), fosfatase alcalina, β -galactosidase, glicomilase, lisozima, oxidasas de sacarídeo (por exemplo, glicose oxidase, galactose oxidase e glicose-6-fosfato desidrogenase), oxidasas de heterocíclicos (como uricase e xantina oxidase), lactoperoxidase, microperoxidase e outros. Exemplos de combinações de substrato de enzima incluem, por e-

10 xemplo: (i) peroxidase de raiz forte (HRPO) com peróxido de hidrogênio como um substrato, em que o peróxido de hidrogênio oxida um precursor de corante (por exemplo, ortofenileno diamina (OPD) ou cloridrato de 3,3',5,5'-tetrametil benzidina (TMB)), (ii) fosfatase alcalina (AP), com para-nitrofenil fosfato como substrato cromogênico, e (iii) β -D- galactosidase (β -D-Gal),

15 com um substrato cromogênico (por exemplo, , p-nitrofenil- β - D-galactosidase) ou substrato fluorogênico 4-metilumbelliferil- β - D-galactosidase.

Em certas modalidades, o agente detectável não é necessariamente conjugado com o agente de diagnóstico, mas é capaz de reconhecer

20 a presença do agente de diagnóstico e o agente de diagnóstico pode ser detectado.

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo pode ser provida em um kit, ou seja, uma combinação empacotada de reagentes em quantidades pré-determinadas com instruções para a realização do teste de

25 diagnóstico. Onde a HPP/HPC é rotulada com uma enzima, o kit vai incluir substratos e co-fatores exigidos pela enzima (por exemplo, um precursor de substrato que provê o cromóforo ou fluoróforo detectável). Além disso, outros aditivos podem ser incluídos, tais como estabilizadores, tampões (por exemplo, um tampão de bloco ou tampão de lise) e outros. As quantidades

30 relativas dos vários reagentes podem ser variadas amplamente para prover concentrações em solução dos reagentes que otimizam substancialmente a sensibilidade do ensaio. Particularmente, os reagentes podem ser providos

como pós secos, geralmente liofilizados, incluindo excipientes que em caso de dissolução fornecerão uma solução de reagente com a concentração adequada.

5 *iii) Métodos para seleção de uma substância para um caractere desejado*

Outro aspecto da invenção refere-se a um método para selecionar uma HPP/HPC para um caractere desejado.

Em certas modalidades o método compreende:

10 1) ligar covalentemente uma unidade de teste funcional a uma unidade de transporte através de um ligante para formar uma composição de teste (ou ligar covalentemente uma unidade funcional a uma unidade de teste de transporte através de um ligante ou ligar covalentemente uma unidade funcional de uma unidade de transporte através de um ligante de teste)

15 2) administrar a composição de teste para um sistema biológico, e

3) determinar se a composição de teste tem a natureza ou caractere desejado.

20 Em uma modalidade, um caractere desejado pode incluir, por exemplo, 1) a habilidade de uma unidade de teste funcional para formar uma composição de alta penetração ou converter de volta para uma fármaco parental, 2) a habilidade de penetração e/ou taxa de uma composição de teste, 3) a eficiência e/ou eficácia de uma composição de teste, 4) a habilidade de transporte de uma unidade de teste de transporte, e 5) a clivabilidade de um ligante de teste.

25 *iv) Métodos para o tratamento de uma condição em um sujeito biológico*

30 Outro aspecto da invenção refere-se a um método de uso de uma composição da invenção no tratamento de uma condição em um sistema biológico. O método compreende a administração da composição farmacêutica para o sistema biológico.

O termo "tratamento" como usado aqui significa cura, alívio, inibição ou impedimento. O termo "tratar" como usado aqui significa curar, ali-

viar, inibir, ou impedir. O termo "tratamento" como usado aqui significa cura, alívio, inibição ou impedimento.

O termo "sistema biológico," "sujeito biológico" ou "sujeito" como usado aqui significa um órgão, um grupo de órgãos que trabalham juntos para executar uma certa tarefa, um organismo ou um grupo de organismos. O termo "organismo" como usado aqui significa um conjunto de moléculas que funcionam como um todo mais ou menos estável e tem as propriedades da vida, tais como plantas, animais, fungos ou micro-organismo.

O termo "animal", tal como usado aqui significa um organismo eucariótico caracterizado pelo movimentos voluntário. Exemplos de animais incluem, sem limitação, vertebrados (por exemplo, humanos, mamíferos, aves, répteis, anfíbios, peixes, marsipobranchiata e leptocardios), tunicata (por exemplo, Thaliacea, apendiculária, sorberácea e ascidioidea), articulata (por exemplo, insetos, miriápodes, malacapoda, aracnídeos, picnogonídeos, merostomata, crustáceos e anelídeos), gehyrea (anartropoda) e helmintos (rotíferos, por exemplo).

O termo "planta" usado aqui como significa organismos pertencentes ao reino Plantae. Exemplos de plantas incluem, sem limitação plantas com sementes, briófitas e samambaias. Exemplos de plantas com sementes incluem, sem limitação, cicas, ginkgo, coníferas, gnetófitos, angiospermas. Exemplos de briófitas incluem, sem limitação, hepáticas, antóceros e musgos. Exemplos de samambaias incluem, sem limitação, ofioglossales (por exemplo, somadores-línguas, moonworts, e uva-samambaias), marattiaceae e samambaias leptosporangiatas. Exemplos de samambaias incluem, sem limitação, licopsídeos (por exemplo, musgos, spikemosses e quillworts), psilotáceos (por exemplo, Lycopodiófitas e samambaias whisk) e equisetáceas (por exemplo, cavalinhas).

O termo "fungo", tal como usado aqui significa um organismo eucariótico, ou seja, um membro do reino Fungi. Exemplos de fungos incluem, sem limitação, chytrids, blastocladiomicota, neocallimastigomicota, zigomicota, glomeromicota, ascomicota e basidiomicota.

O termo "micro-organismo" como usado aqui significa um orga-

nismo que é microscópico (por exemplo, com escala de comprimento de micrômetro). Exemplos de micro-organismos incluem, sem limitação, bactérias, fungos, archaea, protistas e plantas microscópicas (algas verdes, por exemplo) e animais microscópicos (por exemplo, plâncton, planária e ameba).

- 5 Alguns exemplos das condições que o método pode tratar incluem condições que podem ser tratadas pela fármaco parental da HPP/HPC.

v). Métodos de uso de HPPs/HPCs de peptídeo e suas composições farmacêuticas em tratamentos.

- 10 Outro aspecto da invenção refere-se a um método de uso de HPPs/HPCs de peptídeo, ou composições farmacêuticas suas no tratamento de uma condição em um sistema biológico ou sujeito pela administração de uma HPP/HPC de peptídeo, ou uma composição farmacêutica da mesma ao sistema biológico ou sujeito.

- 15 Peptídeos e compostos relacionados ao peptídeos podem ser usados para regular uma ampla variedade de processos biológicos em um sistema biológico. Condições que estejam relacionadas com tais processos biológicos são tratáveis pelos peptídeos correspondentes ou compostos relacionados ao peptídeo e, portanto, tratáveis por HPPs/HPCs de peptídeo e uma composição farmacêutica sua.

- 20 Tais condições incluem, mas não estão limitadas ao envelhecimento, angina, deficiência de antitrombina, arritmia, aterosclerose, fibrilação auricular, agitação atrial/flutter atrial, coágulos sanguíneos, cardiomiopatia, anomalias cardiovasculares, doença da artéria carótida, dor no peito, distúrbios da circulação, claudicação, doenças vasculares de colágeno, cardiopatias congênitas, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, diabetes, diabetes e hipertensão, dislipidemia, disritmia, triglicéridos elevados, cardiopatias, doenças cardíacas, insuficiência cardíaca, doença valvular cardíaca, hemangioma, colesterol alto, hipertrigliceridemia, claudicação intermitente, hipertensão, doença de
25 Kawasaki, ataque cardíaco, isquemia miocárdica, hipotensão ortostática, doença arterial periférica, doença arterial oclusiva periférica, doença vascular periférica, doença de Raynaud, cessação do tabagismo, taquicardia (ace-

leração do ritmo cardíaco), trombose, veias varicosas, doenças vasculares,
 úlceras de perna venosa, gengivite, doenças de gengiva, halitose, câncer
 oral, doença periodontal, desordens temporomandibulares, síndrome da arti-
 culação temporomandibular, queimaduras solares, acne, envelhecimento da
 5 pele, alopecia, anestesia, pé de atleta, dermatite atópica, escaras (úlceras
 de decúbito), joanetes, queimaduras, infecções por queimadura, herpes (in-
 fecções labial de herpes), doenças de pele congênitas, dermatite de contato,
 lúpus eritematoso cutâneo, úlceras do pé diabético, eczema, sudorese ex-
 cessiva, doença de Fabry, infecções fúngicas, herpes genital, verrugas geni-
 10 tais, perda de cabelo, depilação, dermatite de mão, piolhos, hemangioma,
 angioedema hereditário, infecções de herpes simplex, infecção de herpes de
 Zoster, neuralgia herpética, urticária, ictiose, úlceras do pé isquêmico, quera-
 toses, lúpus, calvície de padrão masculino, melanoma maligno, próteses
 médicas, melanoma, pele contagiosa por molusco, micose fungoide, onico-
 15 micose, pênfigo vulgar, neuralgia pós-herpética, úlceras de pressão, psorí-
 ase e desordens psoriáticas, artrite psoriática, erupções cutâneas, rosácea,
 sarcoidose, doenças do couro cabeludo, cicatrizes, esclerodermia, seborréia,
 dermatite seborréica, herpes zóster, câncer de pele, infecções de pele, lipo-
 mas de pele, feridas na pele, sardas, esporotricose, infecções de pele staph-
 20 ylococcai, dermatite de estase, estrias, infecções sistêmicas Fungais, enve-
 nenamento pelo sol, dermatofitose, tinea capitis, tinea versicolor, urticária,
 vitiligo, verrugas, feridas, acromegalia, câncer adrenal, hiperplasia adrenal
 congênita, diabetes mellitus (tipo I e tipo II), diabetes mellitus (tipo I), diabe-
 tes mellitus (tipo II), gastroparesia diabética, nefropatia diabética, edema
 25 macular diabético, neuropatia diabética, retinopatia diabética, hemorragia
 vítrea diabética, dislipidemia, deficiência/anormalidades hormonais feminina,
 Fredrickson tipo III. hiperlipoproteinemia, deficiências/anormalidades do
 hormônio do crescimento, ginecomastia, remoção de pêlos, hiperlipidemia,
 deficiências hormonais, flash quentes, hiperparatireoidismo, baixa estatura
 30 idiopática, indicação: diabetes tipo II, deficiências/anormalidades hormonais
 do sexo masculino, síndrome de McCune-Albright, desordens da menopau-
 sa, síndrome metabólica, obesidade, câncer de ovário, câncer de pâncreas,

- distúrbios do pâncreas, pancreatite, câncer de paratireoide, doenças da paratireoide, desordens da paratireoide, perimenopausa, desordens pituitárias, síndrome dos ovários policísticos, distúrbios pós-menopausa, osteopenia pós-menopausa, puberdade precoce, hipersecreção de insulina primária,
- 5 baixa estatura grave, disfunção sexual, doenças da tireoide, distúrbios da tireoide, síndrome de Turner, tumor de Wilms, doença de Wilson, câncer abdominal, acalasia, deficiência de alfa 1 antitripsina, fissuras anais, apendicite, esôfago de Barrett, câncer do trato biliar, disfunção intestinal, doença celíaca, diarreia crônica, diarreia associada com *Clostridium difficile*, câncer de
- 10 cólon, pólipos do cólon, câncer colo-retal, constipação, doença de Crohn, gastroparesia diabética, neoplasias do sistema digestivo, úlceras duodenais, doença de Fabry, incontinência fecal, dispepsia funcional, doenças da vesícula biliar, câncer gástrico, úlceras gástricas, gastroenterite, doença do refluxo gastroesofágico, doença e desordem gastrointestinal, gastroparesia, azia,
- 15 *Helicobacter pylori*, hemorróidas, encefalopatia hepática, hepatite, íleo, colite infecciosa, doença inflamatória do intestino, infecções intra-abdominais, síndrome do intestino irritável, doença hepática, doença do fígado, doença do refluxo não erosiva, dispepsia não ulcerativa, rejeição de órgãos após transplante de órgãos, náuseas e vômitos pós-operatórios, vômitos, câncer
- 20 retal, desordens do reto, diarreia recorrente, câncer de estômago, desconforto no estômago, colite ulcerativa, vasos sanguíneos anormais, leucemia mieloide aguda, anemia, anemia (linfoma de não-Hodgking), câncer de pulmão de células não pequenas, câncer anêmica, aneurisma, síndrome antifosfolípide, deficiência de antitrombina, anemia aplástica, coágulos sanguíneos,
- 25 candidemia/candidíase, anemia renal crônica, doença de Gaucher, câncer hematológico, desordens hematológicas, hemoglobinúria paroxística, hemorragias, hipercalcemia, hipogamaglobulinemia, hiponatremia, púrpura trombocitopênica idiopática, câncer de células da ilhota, leucemia, linfoma de células B, linfomas, mielomas múltiplos, síndromes mielodisplásicas, isquemia
- 30 miocárdica, oclusões, deficiências de plaquetas, desordens de plaquetas, desordens de células vermelhas, anemia renal, síndrome de Sézary, doença falciforme, linfoma de células T, talassemia, trombocitopenia, doença de von

Willebrand, desordens de células brancas, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), infecções relacionadas à AIDS, rinite aguda, asma, alergias, displasia anal, infecções bacterianas, aftas, doença celíaca, displasia cervical, varicela, síndrome de fadiga crônica, resfriado comum, imunodeficiência variável comum, conjuntivite bacteriana, doença pulmonar obstrutiva crônica, candidíase cutânea, linfoma cutâneo de células T, infecções por citomegalovírus, dermatomiosite, febre, doença de enxerto versus hospedeiro, hepatite, hepatite B, hepatite C, infecções por HIV, HIV/AIDS, infecções por vírus papiloma humano, hipogamaglobulinemia, miopatias inflamatórias idiopáticas, influenza, infecções intra-abdominais, sarcoma de Kaposi, lúpus, doença de carrapato Lyme, infecção complexa por avio micobacteria, meningite, onicomiose, candidíase oral, pneumonia, polimiosite (doença muscular inflamatória), neuralgia pós-herpética, desordens de imunodeficiências primárias, infecção pelo vírus sincicial respiratório, febre reumática, rinite alérgica, infecção por rotavírus, sarcoidose, sepse e septicemia, doenças sexualmente transmissíveis, herpes zoster, síndrome de Sjogren, varíola, infecções dos tecidos moles, infecções estafilocócicas, infecções cutâneas estafilocócicas, garganta inflamada, candidíase sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico, infecções de garganta e amígdalas, urticária, enterococos resistentes à vancomicina, infecções por vírus do Nilo Ocidental, a acromegalia, espondilite anquilosante, perda óssea, lesões atléticas, doenças ósseas, metástases ósseas, dor mamária, joanetes, bursite, síndrome do túnel do carpo, lesões de cartilagem, dor torácica, dor lombar crônica, dor crônica na perna, dor crônica, dores crônicas no ombro, claudicação, acidose láctica congênita, doenças do tecido conjuntivo, dermatomiosite, doença de Dupuytren, fibromialgia, ombro congelado, capsulites adesiva, gota (hiperuricemia), miopatias inflamatórias idiopáticas, claudicação intermitente, lesões articulares, lesões no joelho, esclerose múltipla, dor muscular, distrofia muscular, doenças músculo-esqueléticas, miastenia grave (fraqueza crônica), miastenia grave generalizada, ortopedia, osteoartrite, osteomielite, osteoporose, osteosarcoma, doença de Paget, meniscectomia medial parcial, doenças da paratiroide, osteopenia pós-menopausa, osteoporose pós-menopausa, sín-

drome de distrofia simpático-reflexa, artrite reumatoide, ciático, desordens da medula espinhal, neoplasia da medula espinhal, atroplastia de coluna, entorses, lesões do tendão, cotovelo de tenista, desordens de tiques, displasia anal, hiperplasia benigna da próstata, câncer de bexiga, desordens da bexiga, cânceres no sangue, complicações do cateter, dor pélvica crônica, doença renal diabética, enurese, disfunção erétil, doença de Fabry, noctúria, prolapso genito-urinário, glomerulonefrite, glomeruloesclerose, nefropatia membranosa idiopática, impotência, cistite intersticial, câncer de rim, doença renal, insuficiência renal, pedras nos rins, câncer de fígado, testosterona baixa, mastectomia, próteses médicas, nefropatia, doença de Peyronie, ejaculação precoce, câncer de próstata, desordens da próstata, neoplasia intra-epitelial prostática, proteinúria, síndrome de Reiter, doença da artéria renal, carcinoma de células renais, insuficiência renal, câncer testicular, tirosinemia, estreitamento uretral, incontinência urinária, infecções do trato urinário, câncer do trato urotelial, disfunção erétil masculina e disfunção sexual feminina, pressão arterial sistêmica, aborto, controle de hipotensão, inibição da agregação plaquetária, doenças pulmonares, doença gastrointestinal, inflamação, choque, reprodução, fertilidade, obesidade.

Condições relacionadas com a agregação plaquetária incluem, por exemplo, tromboembolia após cirurgia, endarterectomia carotídea, recorrência de estenose após angioplastia coronária, complicações tromboembólicas em fibrilação arterial crônica, oclusão por enxerto de revascularização aortocoronária, ataque cardíaco, derrame, demência multi-infract, demência, trombose de shunt de hemodiálise e complicações embólicas arteriais em válvulas do coração artificiais de pacientes.

Alguns exemplos de condições que são tratáveis através de um método que compreende usar uma HPP/HPC de peptídeo, ou uma composição farmacêutica sua, incluem, sem limitação, condições relacionadas ao hormônio peptídeo, inflamação e condições relacionadas, condições relacionadas com a agregação plaquetária, condições relacionadas ao neuropeptídeo, condições relacionadas ao micro-organismo e outras condições reguladas por peptídeos ou compostos relacionados aos peptídeos.

Em certas modalidades, um método de tratamento de uma condição tratável por peptídeo compreende administrar a um sistema biológico uma HPP/HPC de peptídeo de um peptídeo ou um composto relacionado ao peptídeo como angiotentensina, antagonistas da angiotensina II, receptor de angiotentensina II AT2, peptídeos antimicrobiais, antiocitocina, hormônios, 5 hormônios antidiuréticos, hormônios adrenocorticotróficos, peptídeos antimicrobiais, peptídeo anti-inflamatório, bradiginina, antagonista de bradiginina, peptídeos da endotelina, antagonista da peptídeo endotelina, gastrina, calcitonina, peptídeo de antígeno associado ao melanoma, peptídeo de laminina, 10 peptídeo de fibrinogênio, peptídeos de indução de EAE, fatores de crescimento, peotídeos liberadores de hormônio de crescimento, somatostatina, hormônio liberadores de hormônio, hormônio liberador hormônio de luteinização, neuropeptídeo, hormônios estimulantes dos melanócitos, peptídeo indutor do sono, peptídeo amiloide, tuftsina, tuftsina retro-inversa, enterostatinas, Melanocortina II e peptídeos opioides e imitações.

Em certas modalidades, um método de tratamento de uma condição relacionada ao homônio peptídeo compreende administrar a um sistema biológico da HPP/HPC de um hormônio peptídeo ou um composto relacionado ao hormônio peptídeo, ou uma composição farmacêutica sua. Em 20 um sistema biológico, os hormônios regulam uma ampla variedade de processos tais como os níveis de energia, reprodução, crescimento e desenvolvimento, homeostase e reações ao ambiente, estresse e lesões. Exemplos de condições relacionadas ao hormônio peptídeo incluem, sem limitação:

- a) menopausa;
- 25 b) doenças ósseas, por exemplo, osteoporose, doença de Paget e metástases ósseas;
- c) deficiência de hormônio do crescimento;
- d) hipertireoidismo ou hipotireoidismo;
- e) desordem do metabolismo, por exemplo, obesidade, nível de 30 glicose no sangue anormal, nível anormal de lipídios no sangue, diabetes mellitus (tipo I e/ou tipo II) e complicações induzidas pela diabetes, incluindo a retinopatia diabética, úlceras necróbíóticas, e proteinúria diabética;

f) pressão arterial anormal, por exemplo, hipertensão e hipotensão;

g) condição da pele, por exemplo, desordens de psoríase e psoriática, acne, acne cística, erupções avermelhadas ou cheias de pus, comedões, pápulas, pústulas, nodulos, cistos epidermóides, queratose pilar, lesões vasculares de pele anormal, sinais de nascença, pintas (nevus), marcas de pele, escleroderma, vitiligo e doenças relacionadas ou manchas de envelhecimento (manchas de fígado).

h) doença autoimune, por exemplo, lúpus eritematoso discoide, lúpus eritematoso sistêmico (LES), hepatite autoimune, escleroderma, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, polimiosite, esclerodermia, tireoidite de Hashimoto, diabetes mellitus juvenil, doença de Addison, vitiligo, anemia perniciosa, glomerulonefrite, fibrose pulmonar, esclerose múltipla (MS) e doença de Crohn;

i) doença ocular, por exemplo, glaucoma, hipertensão ocular, perda da visão após a cirurgia oftalmológica, visão de um animal de sangue quente prejudicada por edema macular cistoide e catarata;

j) toxemia pré-eclâmpsia em mulheres de alto risco;

k) disfunção sexual masculina e feminina;

l) alergia e asma;

k) insônia;

l) depressão e condições relacionadas;

m) doenças cardiovasculares, por exemplo, ataque cardíaco, angina instável, doença arterial obstrutiva periférica e derrame;

n) tumor, por exemplo, tumor benigno, câncer de mama, câncer de cólon e reto, cânceres do sistema respiratório do pulmão ou outros, cânceres de pele, câncer de útero, câncer pancreático, câncer de próstata, câncer genital, cânceres de órgãos urinários, leucemia e outros cânceres de tecidos linfáticos e do sangue, e

o) metástase.

Em certas modalidades, um método de tratamento de uma condição relacionada ao micro-organismo compreende administrar a um siste-

ma biológico uma HPP/HPC de um peptídeo antimicrobiano ou um composto relacionado ao peptídeo antimicrobiano, ou uma composição farmacêutica sua. Exemplos de condições relacionadas aos micro-organismos incluem, sem limitações, condições de inflamação e condições relacionadas

- 5 a) dor;
- b) lesões;
- c) condições relacionadas aos micro-organismos;
- d) condições relacionadas com a inflamação, por exemplo, inflamação da glândula próstata (prostatite), prostatocistite, fibrose de ampliação da próstata, hemorróidas, síndrome de Kawasaki, gastroenterite, glomerulonefrite membranoproliferativa tipo-1, síndrome de Bartter, uveíte crônica, espondilite anquilosante, artropatia hemofílica, hemorróidas inflamadas, proctite pós-irradiação (factícia), colite ulcerativa crônica, doença inflamatória intestinal, criptite, periodontite, artrite e uma condição inflamatória em um
- 10 órgão selecionado do grupo consistindo em fígado, pulmão, estômago, cérebro, rins, coração, ouvidos, olhos, nariz, boca, língua, cólon, pâncreas, vesícula biliar, duodeno, estômago, cólon e reto, intestino, veia, sistema respiratório, vascular, anoreto e prurido anal

- Em certas modalidades, um método de tratamento de uma condição relacionada ao neuropeptídeo compreende administrar a um sistema biológico uma HPP/HPC de um neuropeptídeo ou um composto relacionado ao neuropeptídeo ou uma composição farmacêutica sua. Exemplos de condições relacionadas ao neuropeptídeo incluem, sem limitação, dor e doenças neurodegenerativas, por exemplo, doenças de Alzheimer e doença de Parkinson.
- 20
 - 25

- Outras condições que são tratáveis por uma HPP/HPC ou uma composição farmacêutica da mesma incluem, sem limitação, as condições relacionadas às: condições relacionadas com a agregação plaquetária, por exemplo, tromboembolia após cirurgia, endarterectomia carotídea, a recorrência de estenose após angioplastia coronária, complicações de tromboembolia em fibrilação arterial crônica, oclusão de enxerto por revascularização arterial de aortocoronária, ataque cardíaco, derrame, demência multi-
- 30

infract, demência, trombose de shunt arterial e complicações embólicas de hemodiálise nas válvulas cardíacas prostéticas dos pacientes; anteparto, pós-parto, atividades anti-AD, atividades antidiuréticas, lesão cerebral, homeostase do cálcio, melanócito, atividades do CNS e fagocitose.

5 Em certas modalidades, um método de tratamento de uma condição em um sujeito amelioratável ou tratável com peptídeos ou compostos relacionados ao peptídeo compreende administrar uma quantidade terapêutica eficaz de uma HPP/HPC de peptídeo ou uma composição farmacêutica da mesma ao sujeito.

10 Uma HPP/HPC ou uma composição farmacêutica da mesma pode ser administrada a um sistema biológico, por qualquer via de administração conhecida na técnica, incluindo, sem limitação, administração oral, enteral, bucal, nasal, tópica, retal, vaginal, aerossol, transmucosal epidérmica, transdérmica, dermal, oftálmica, pulmonar, subcutânea e/ou parenteral.

15 As composições farmacêuticas podem ser administradas em uma variedade de formas de dosagem unitária, dependendo do método de administração.

 Uma administração parenteral refere-se a uma via de administração que normalmente se refere à injeção que inclui, mas não está limitada a intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intra cardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intra-espinhal e/ou injeção intrasternal e / ou infusão.

20

 Uma HPP/HPC ou uma composição farmacêutica da mesma pode ser dada a um sujeito na forma de formulações ou preparações adequadas para cada via de administração. As formulações úteis nos métodos da invenção incluem uma ou mais HPPs/HPCs, um ou mais carreadores farmacêuticamente aceitáveis para os mesmos e, opcionalmente, outros ingredientes terapêuticos. As formulações podem ser apresentadas convenientemente em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por

25

30 quaisquer métodos bem conhecidos na técnica da farmácia. A quantidade de ingrediente ativo que pode ser combinada com um material carreador para produzir uma forma de dosagem unitária vai variar dependendo do sujeito a

ser tratado e o modo particular de administração. A quantidade de uma HPP/HPC que pode ser combinada com um material de transporte para produzir uma dose farmacologicamente eficaz geralmente será aquela quantidade de uma HPP/HPC que produz um efeito terapêutico. Geralmente, fora do

5 cem por cento, esta quantidade variará de cerca de 1 por cento a cerca de noventa e nove por cento da HPP/HPC, de preferência de cerca de 20 por cento a cerca de 70 por cento.

Métodos de preparação destas formulações ou composições incluem a etapa de trazer para uma associação uma HPP/HPC com um ou

10 mais carreadores farmacologicamente aceitáveis e, opcionalmente, um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas trazendo de modo uniforme e íntimo em uma associação uma HPP/HPC com carreadores líquidos ou carreadores sólidos divididos finamente, ou ambos, e então, se necessário, formatando o produto.

15 Formulações adequadas para administração oral podem estar na forma de cápsulas, pílulas, comprimidos, pastilhas (usando uma base com sabor, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto), pós, grânulos ou como uma solução ou uma suspensão em um líquido aquoso ou não aquoso, ou como uma emulsão líquida de óleo-em-água ou água-em-óleo, ou

20 como um elixir ou xarope, ou como pastilhas (usando uma base inerte, tal como gelatina e glicerina, ou sacarose e acácia) e/ou como gargarejos e outros, cada um contendo uma quantidade predeterminada de uma HPP/HPC como um ingrediente ativo. Um composto também pode ser administrado como um bolus, eleutário ou pasta.

25 Em formas de dosagens sólidas para administração oral (por exemplo, cápsulas, comprimidos, pílulas, drágeas, pós, grânulos e similares), a HPP/HPC é misturada com um ou mais carreadores farmacologicamente aceitáveis, tais como o citrato de sódio ou fosfato bicálcico e/ou qualquer um dos seguintes: (1) agentes de enchimento ou extensores, como amido, lactose, sacarose, glicose, manitol e/ou ácido silícico, (2) ligantes, como, por

30 exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarose e/ou acácia; (3) umectantes, como o glicerol, (4) agentes de desinte-

gração, como ágar-ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou tapioca, ácido algínico, certos silicatos e carbonato de sódio, (5) agentes de retardo de solução, como parafina, (6) aceleradores de absorção, tais como compostos de amônio quaternário; (7) agentes umidificantes, como, por exemplo, o álcool acetil e monoestearato de glicerol; (8) absorventes, tais como caulim e argila bentonítica; (9) lubrificantes, como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, glicóis de polietileno sólido, lauril sulfato de sódio e suas misturas, e (10) agentes para colorir. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, as composições farmacêuticas também podem compreender agentes tamponados. Composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser empregadas como agente de enchimento nas cápsulas gelatinosas preenchidas rígidas ou moles usando tais excipientes como a lactose ou leite de açúcares, bem como polietileno glicol de alto peso molecular e outros.

Um comprimido pode ser feito por compressão ou moldagem, opcionalmente com um ou mais ingredientes acessórios. Comprimidos comprimidos podem ser preparado usando ligante (por exemplo, gelatina ou hidroxipropilmetil celulose), lubrificante, diluente inerte, conservante, desintegrante (por exemplo, glicolato de amido de sódio ou carboximetilcelulose de sódio ligada atravessada), agente de superfície-ativa ou dispersante. Comprimidos moldados podem ser feitos por moldagem em uma máquina adequada de uma mistura de peptídeos em pó ou peptidomimético umedecido com um diluente inerte líquido. Comprimidos e outras formas de dosagens sólidas, como drágeas, cápsulas, pílulas e granulados, podem ser opcionalmente marcadas ou preparadas com revestimentos e conchas, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles também podem ser formulados de modo a proporcionar liberação lenta ou controlada de uma HPP/HPC usando nela, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose em proporções variáveis para prover o perfil de liberação desejado, outras matrizes poliméricas, lipossomas e/ou microesferas. Eles podem ser esterilizados, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou mediante a incorporação de

agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas em água estéril, ou algum outro meio estéril injetável imediatamente antes do uso. Estas composições também podem conter, opcionalmente, agentes de pacificação e podem ser de uma composição que eles liberam a HPP(s)/HPC(s) apenas, ou preferencialmente, em uma certa porção do trato gastrointestinal, opcionalmente, de forma retardada. Exemplos de incorporação de composições que podem ser usados incluem substâncias poliméricas e ceras. A HPP/HPC também pode estar na forma microencapsulada, se apropriada, com um ou mais dos excipientes acima descritos.

10 Formas de dosagens líquidas para administração oral incluem emulsões farmaceuticamente aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires. Além da HPP/HPC, as formas de dosagem de líquidos podem conter diluentes inertes comumente usados na técnica, como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes de solubilização e emulsificantes, tais como o álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, óleos (em particular, de sementes de algodão, amendoim, milho, gérmen, oliva, óleos de mamona e gergelim), glicerol, álcool tetrahidrofurila, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano e suas
15 misturas. Além de diluentes inertes, as composições orais também podem incluir adjuvantes, tais como agentes umectantes, emulsificantes e agentes de suspensão, agentes adoçantes, aromatizantes, corantes, aromatizantes e conservantes.

Suspensões, além da HPP/HPC, podem conter agentes de suspensão, como, por exemplo, alcoóis etoxilados isoestearílicos, polioxietileno sorbitol e ésteres de sorbitano, celulose microcristalina, meta-hidróxido de alumínio, bentonita, ágar-ágar e tragacanto e suas misturas.

Formulações para a administração retal ou vaginal podem ser apresentadas como um supositório, que podem ser preparados através da
30 mistura de uma ou mais HPPs/HPCs com um ou mais excipientes adequados não irritantes ou carreadores compreendendo, por exemplo, manteiga de cacau, polietileno glicol, um supositório de cera ou um salicilato, e que é

sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura do corpo e, portanto, vai derreter no reto ou na cavidade vaginal e liberar o agente ativo. Formulações que são adequadas para administração vaginal também incluem pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou formulações em
5 spray contendo tais carreadores, na medida em que são conhecidos na técnica por serem adequados.

Formulações para a administração tópica ou transdérmica ou epidérmica ou dérmica de uma composição de HPP incluem pós, sprays, pomadas, pastas, cremes, loções, géis, soluções, adesivos e inalantes. O
10 componente ativo pode ser misturado em condições estéreis com um carreador farmacologicamente aceitável, tal como água, etanol e solução de etanol, e com quaisquer conservantes, tampões ou propulsores que podem ser exigidos. As pomadas, pastas, cremes e géis podem conter, além da composição de HPP, excipientes, tais como gorduras animais e vegetais, óleos,
15 ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou suas misturas. Pós e sprays podem conter, além da composição de HPP, excipientes como a lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias. Sprays podem adicionalmente
20 conter propelentes habituais, tais como hidrocarbonetos de cloro e flúor e hidrocarbonetos insubstituídos voláteis, tais como butano e propano.

Uma HPP/HPC ou uma composição farmacêutica da mesma pode ser alternativamente administrada por aerossol. Isto pode ser conseguido através da preparação de um aerossol aquoso, preparação de lipossomas ou partículas sólidas que contém as HPPs/HPCs. Uma suspensão
25 (por exemplo, propulsor de fluorocarbono) não aquosa poderia ser usada. Nebulizadores sônicos também podem ser usados. Um aerossol aquoso é feito através da formulação de uma solução aquosa ou suspensão do agente, juntamente com carreadores farmacologicamente aceitáveis convencionais
30 e estabilizadores. Os carreadores e estabilizadores variam com as exigências do composto em particular, mas geralmente incluem surfactantes não-iônicos (Tweens, Pluronic, ou polietileno glicol), proteínas inócuas como

soro de albumina, ésteres de sorbitano, ácido oléico, lecitina, aminoácidos tais como a glicina, tampões, sais, açúcares ou alcoóis de açúcar. Aerossóis em geral são preparados a partir de soluções isotônicas.

Os adesivos transdérmicos também podem ser usados para entregar composições de HPP para um local de tumor. Tais formulações podem ser feitas por dissolução ou dispersão do agente no meio adequado. Potenciadores de absorção também podem ser usados para aumentar o fluxo do peptidomimético através da pele. A taxa desse fluxo pode ser controlada por qualquer prestação de uma taxa que controla membrana ou dispersão do peptidomimético em uma matriz de polímero ou gel.

Em certas modalidades, um sistema de aplicação transdermal terapêutico compreende uma HPP/HPC de peptídeo como substância ativa para tratar condições tratáveis por um composto parental seu, em que o sistema é um spray ou solução de esfregar que compreende adicionalmente um solvente que pode dissolver a HPP/HPC de peptídeo. Exemplos de solvente incluem, sem limitação, solventes orgânicos e solventes inorgânicos, como água, etanol, isopropanol, acetona, DMSO, DMF e suas combinações.

Em certas modalidades, um sistema de aplicação transdérmico terapêutico compreende uma HPP/HPC de peptídeo como substância ativa para tratar condições tratáveis por um composto parental seu, em que o sistema compreende ainda um sujeito compreendendo uma camada de matriz contendo substância e uma camada de volta impermeável. Em certas modalidades, tal sujeito é um adesivo ou uma bandagem. Em certas modalidades, tal sujeito é um reservatório de substância ativa que compreende um fundo permeável voltado para a pele, em que controlando a taxa de liberação, o sistema permite que o ingrediente ativo ou um metabólito do ingrediente ativo alcance níveis terapêuticos ótimos de sangue constantemente para aumentar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais do ingrediente ativo ou um metabólito do ingrediente ativo.

Formulações oftálmicas, pomadas oculares, pós, soluções e similares, também estão contempladas como estando dentro do escopo desta invenção.

Formulações adequadas para administração parenteral compreendem uma HPP/ HPC, em combinação com um ou mais isotônicos estéreis farmacologicamente aceitáveis ou soluções não aquosas, dispersões, suspensões ou emulsões, ou pós estéreis, os quais podem ser reconstituídos em soluções injetáveis estéreis ou dispersões pouco antes do uso, que podem conter antioxidantes, tampões, bacterostatos, solutos que rendem a formulação isotônica com o sangue do recipiente destinatário ou agentes de suspensão ou espessantes.

Exemplos de carreadores adequados aquosos e não aquosos que podem ser empregados nas formulações adequadas para administração parenteral incluem água, etanol, polióis (por exemplo, como o glicerol, propileno glicol, polietileno glicol e outros), e suas misturas adequadas, óleos vegetais, como azeite de oliva, e ésteres orgânicos injetáveis, tais como oleato de etila. Fluidez adequada pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de materiais de revestimento, como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessário no caso de dispersões, e pelo uso de surfactantes.

Formulações adequadas para administração parenteral também podem conter adjuvantes, tais como conservantes, agentes umectantes, agentes emulsificantes e dispersantes. Prevenção da ação de microorganismos pode ser assegurada através da inclusão de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabeno, clorobutanol, ácido sórbico, fenol e outros. Também pode ser desejável incluir agentes isotônicos, como açúcares, sódio, cloro e outros nas composições. Além disso, a absorção prolongada da forma injetável farmacêutica pode ser provocada pela inclusão de agentes que atrasam a absorção, como monoestearato de alumínio e gelatina.

Formas de depósito injetável são feitas através da formação de matrizes microencapsuladas de uma HPP/HPC ou em polímeros biodegradáveis, tais como polilactida-polyglicolídeo. Dependendo da razão entre a HPP/HPC para polímero, e a natureza do polímero especial empregado, a taxa de liberação da fármaco pode ser controlada. Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli (ortoésteres) e poli (anidridos). Formula-

ções de depósito injetáveis também são preparadas pelo resgate da HPP/HPC em lipossomas ou microemulsões, que são compatíveis com os tecidos do corpo.

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo, ou uma
5 composição farmacêutica da mesma é entregue a um local de doença ou tumor em uma dose terapeuticamente eficaz. Como é sabido na técnica da farmacologia, a quantidade precisa da dose farmacêuticamente eficaz de uma HPP/HPC que renderá os resultados mais eficazes em termos de eficácia do tratamento em um determinado paciente dependerá, por exemplo, da
10 atividade, da natureza particular, farmacocinética, farmacodinâmica e biodisponibilidade de uma HPP/HPC particular, condição fisiológica do sujeito (incluindo raça, idade, sexo, peso, dieta, tipo e estágio de doença, condição física geral, capacidade de resposta a uma dada dosagem e tipo de medicação), a natureza dos carreadores farmacêuticamente aceitáveis em uma
15 formulação, a via e a frequência de administração a ser usada, e a gravidade ou propensão de uma doença causada por organismos patogênicos microbianos alvo, para citar alguns. No entanto, as orientações acima podem ser usadas como base para o ajuste fino do tratamento, por exemplo, determinar a dose ideal de administração, que não requerirá mais do que a experimentação de rotina que consiste em monitorar o sujeito e ajustar a dosagem.
20 Remington: The science and practice of pharmacy (Gennaro ed 20.sup.th edição, Williams & Wilkins PA, EUA.) (2000).

IV. VANTAGENS

Peptídeos e compostos relacionados são hidrofílicos e têm habi-
25 lidade limitada de penetrar a barreira de membrana de pele. Quando peptídeos são tomados por via oral, peptídeos e compostos relacionados podem ser rapidamente proteolisados por enzimas proteolíticas no trato GI em poucos minutos. No caso da injeção, administração de peptídeos é dolorosa e em muitos casos requer visitas freqüentes e custosas ao consultório para
30 tratar condições crônicas.

Em certas modalidades, desde que uma HPP/HPC de peptídeo seja capaz de atravessar uma ou mais barreiras biológicas com maior efici-

ência do que o seu composto principal, a HPP/HPC pode ser administrada localmente (por exemplo, por via tópica ou transdérmica) para chegar a um local onde uma condição ocorre sem a necessidade de uma administração sistemática (administração, por exemplo, por via oral ou parenteral). A administração local e penetração de uma HPP/HPC permite que a HPP/HPC alcance o mesmo nível de concentração local de um agente ou fármaco com uma quantidade muito menor ou dosagem de HPP/HPC, em comparação com uma administração sistemática do agente parental ou fármaco; alternativamente, um maior nível de concentração local que não pode ser conferido na administração sistemática, ou se possível, exige dosagem significativamente maior do agente na administração sistemática. A alta concentração local da HPP/HPC ou o seu agente parental se sendo clivada permite o tratamento de uma condição mais eficiente ou muito mais rápida do que um agente parental entregue sistematicamente e o tratamento de novas condições que podem não ser possíveis ou observadas antes. A administração local da HPP/HPC pode permitir que um sujeito biológico reduza sofrimentos potenciais de uma administração sistêmica, por exemplo, reações adversas associadas com a exposição sistemática para o agente, efeitos gastrointestinais/renais. Além disso, a administração local pode permitir que a HPP/HPC atravesse uma pluralidade de barreiras biológicas e atinja sistematicamente através, por exemplo, da circulação geral e, assim, evite as necessidades por administração sistemática (por exemplo, injeção) e evite a dor associada com a injeção parenteral.

Em certas modalidades, uma HPP/HPC ou uma composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser administrada de forma sistemática (por exemplo, via transdérmica, por via oral ou parenteral). A HPP/HPC ou o agente ativo (por exemplo, fármacos ou metabólito) da HPP/HPC podem entrar na circulação geral com um ritmo mais rápido do que o agente parental e ganhar um acesso mais rápido ao local de ação de uma condição. Além disso, a HPP/HPC pode atravessar uma barreira biológica (por exemplo, a barreira hemato-encefálica), que não tenha sido penetrada, se um agente parental é administrado sozinho e, assim, oferece novo

tratamento das condições que podem não ser possíveis ou observadas antes.

Por exemplo, HPPs/HPCs de peptídeo podem demonstrar elevada taxa de penetração através de uma barreira biológica (por exemplo, > cerca de 10 vezes, > cerca de 50 vezes, > cerca de 100 vezes, > cerca de 200 vezes, > cerca de 300 vezes, > cerca de 1000 vezes maior do que se os peptídeos ou compostos relacionados aos peptídeos forem administrados isoladamente). Pouco ou nenhum efeito colateral adverso é observado dos sujeitos que levaram HPPs/HPCs de peptídeo, enquanto que os efeitos colaterais (como náuseas, perda de cabelo e aumento da susceptibilidade à infecção) são observados a partir dos sujeitos que tomaram os peptídeos parentais na dose similar.

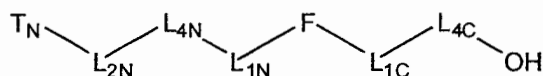
V. EXEMPLOS

Os exemplos a seguir são fornecidos para ilustrar melhor a invenção reivindicada e não devem ser interpretados de forma alguma como uma limitação do escopo da invenção. Todas as composições específicas, materiais e métodos descritos a seguir, no todo ou em parte, são abrangidos pelo escopo da invenção. Estas composições específicas, materiais e métodos não são destinados a limitar a invenção, mas apenas para ilustrar modalidades específicas abrangidas pelo escopo da invenção. Um versado na técnica pode desenvolver composições equivalentes, materiais e métodos, sem o exercício da capacidade inventiva e sem se afastar do escopo da invenção. Será entendido que muitas variações podem ser feitas nos procedimentos aqui descritos, enquanto ainda permanecem dentro dos limites da invenção. É intenção dos inventores que essas variações sejam incluídas no escopo da invenção.

Exemplo 1. Preparação de uma HPP/HPC a partir de um fármaco parental.

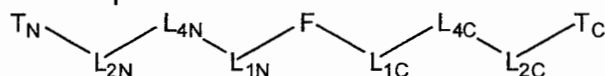
Preparação de uma HPP/HPC a partir de um fármaco parental que contém pelo menos um grupo carboxílico.

Em certas modalidades, um composto parental com a seguinte Estrutura F-C:



Estrutura F-C

é convertido para uma HPP/HPC com a Estrutura L-1:



Estrutura L-1

incluindo estereoisômeros e seus sais farmacologicamente acei-

5 táveis, em que:

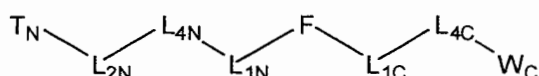
F, L_{1C}, L_{1N}, L_{2C}, L_{2N}, L_{4C} e L_{4N} são definidos como acima;

T_C é uma unidade de transporte de uma HPP/HPC de peptídeo.

Por exemplo, T_C é selecionado do grupo constituído pela Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np, Estrutura Nq e Estrutura Nr tal como supradefinido, e

15 T_N é selecionado do grupo consistindo em nada, H, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquiloila substituída e insubstituída, alquinila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída e grupos de heteroarila substituída e insubstituída.

Em certas modalidades da invenção, uma HPP/HPC com Estrutura L-1 é preparada de acordo com a síntese orgânica pela reação de compostos parentais ou derivados dos compostos parentais com Estrutura D (por exemplo, haletos ácidos, anidridos mistos dos compostos parentais, etc):



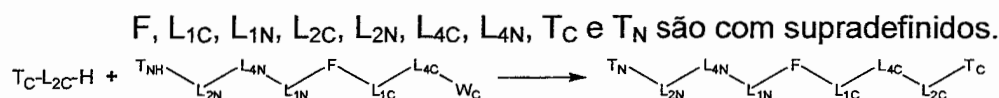
Estrutura D

com compostos da Estrutura E (Esquema 1):

25 T_C-L_{2C}-H

Estrutura E

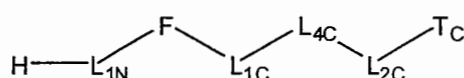
em que W_C é selecionado do grupo consistindo em OH, halogênio, alcóxicarbonila e arilóxicarbonilóxi substituído; e



Esquema 1. Preparação de uma HPP/HPC a partir de um composto parental (I).

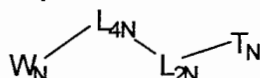
Em certas modalidades, uma HPP/HPC com Estrutura L-1 é preparada seguindo o Esquema 1 como descrito acima, em que L_{4C} é C=O.

Em certas modalidades, um composto parental com a seguinte Estrutura F:



Estrutura F-N

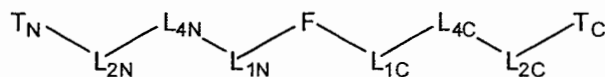
reage com um composto tendo a seguinte estrutura W:



10

Estrutura W

para obter uma HPP/HPC da Estrutura L:



Estrutura L-1

incluindo estereoisômeros e seus sais farmacologicamente aceitáveis, em que:

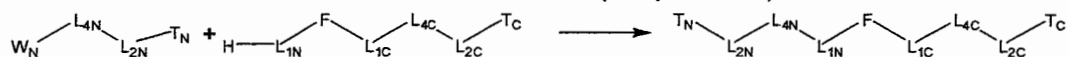
F, L_{1C}, L_{1N}, L_{2C}, L_{2N}, L_{4C} e L_{4N} são com supradefinidos;

T_N é uma unidade de transporte de uma HPP/HPC de peptídeo.

Por exemplo, T_N é selecionado do grupo constituído pela Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np, Estrutura Nq e Estrutura Nr, tal como supradefinido, e

T_C é selecionado do grupo consistindo em nada, H, alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquiloila substituída e insubstituída, alquinila substituída e insubstituída, arila substituída e insubstituída e grupos de heteroarila substituída e insubstituída.

W_N é selecionado do grupo consistindo em OH, halogênio, alcoxycarbonila e ariloxycarbonilo substituído. (Esquema 2)



Esquema 2. Preparação de uma HPP/HPC a partir de um composto parental (II).

- 5 Em certas modalidades, uma HPP/HPC com uma estrutura da Estrutura L-2 é preparada por síntese orgânica em que os locais reativos indesejados, como $-COOH$, $-NH_2$, $-OH$ ou $-SH$ são protegidos antes de ligarem uma unidade de transporte com uma unidade funcional de acordo com um das vias sintéticas, tal como descrito acima. Em certas modalidades, a
- 10 HPP/HPC protegida obtida pode ser ainda parcial ou totalmente deprotegida para render uma HPP/HPC parcialmente protegida ou uma HPP/HPC desprotegida, respectivamente.

Preparação de Ac-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl

- 15 Preparação de H-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂: 30,8 g de Z-Arg-OH foi dissolvido em 500 ml de acetona. 200 ml de NaOH 20% foi adicionado à mistura de reação. 40 g de anidrido acético foi adicionado na mistura de reação gota a gota. A mistura foi agitada durante 2 h à temperatura ambiente (temperatura ambiente). O solvente foi evaporado para fora. O resíduo foi extraído com 500 ml de acetato de etila. A solução de acetato de etila foi lavada com água (3 x 100 ml). A camada de acetato de etila foi seca sobre sulfato de sódio. A solução acetato de etila foi evaporada à secura. O resíduo (Z-Arg (diAc)-OH, 30 g) foi dissolvido em 300 ml de acetonitrila. A
- 20 mistura foi resfriada a 0°C com água gelada do banho. 12 g de N,N-dietilaminoetanol, 2g de 4-dimetilaminopiridina, e 22g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C e durante a noite em temperatura ambiente. O sólido foi removido por filtração e a solução foi evaporada à secura. O resíduo foi extraído com acetato de etila (2 x 250 ml). A solução de acetato de etila foi lavada com bicarbonato de sódio 5% (1 x 500 ml) e água (3 x 100
- 30 ml). A solução de acetato de etila foi seca sobre sulfato de sódio. A solução

foi evaporada à securo. O resíduo [Z-Arg (diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, 28 g] foi dissolvido em 300 ml de metanol. 2 g de 10% de Pd/C foi adicionado na solução. A mistura foi agitada durante 10 h sob hidrogênio em temperatura ambiente. Pd/C foi removido por filtração. A solução foi evaporada à securo para obter 22g de H-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂.

Preparação de Boc-Asp(OEt)-Pro-OSu: 15 g de L-prolina foi dissolvido em 300 ml de bicarbonato de sódio 10%. 150 ml de acetona e 36 g de Boc-Asp(OEt)-OSu foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5 h em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com éter (1 x 300 ml). 500 ml de acetato de etila foi adicionado na camada aquosa. O pH da mistura foi ajustado para 2,4-2,5 com 3N de HCl resfriado em gelo. A camada de acetato de etila foi coletada e lavada com água (3 x 300 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à securo. 25 g do resíduo (Boc-Asp(OEt)-Pro-OH) e 11 g de N-hidroxissuccinimida foram dissolvidos em 300 ml de diclorometileno. A mistura foi resfriada a 0°C. 16 g de 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C. O sólido foi removido por filtração. A solução de diclorometileno foi lavada com bicarbonato de sódio 5% (1 x 200 ml) e água (3 x 200 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à securo para obter 28g de Boc-Asp(OEt)-Pro-OSu.

Preparação de H-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂.2TFA: 22g de H-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂ foi dissolvido em 300 ml de NaHCO₃ 5%. 24 g de Boc-Asp(OEt)-Pro-OSu em 150 ml de acetona foi adicionado na mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5h em temperatura ambiente. 500 ml de acetato de etila foi adicionado na mistura. A solução de acetato de etila foi lavada com água (3 x 100ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à securo. O resíduo foi dissolvido em 250 ml de diclorometileno. 200 ml de ácido trifluoroacético foi adicionado na mistura e a mistura foi agitada durante 30 min. A mistura foi evaporada à securo para produzir 32 g de H-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂.2TFA.

Preparação de Ac-Val-Pro-OSu: 15 g de L-prolina foi dissolvido em 300 ml de bicarbonato de sódio 10%. 150 ml de acetona e 26 g de Ac-Val-OSu foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5h em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com éter (1 x 300 ml).

- 5 500 ml de acetato de etila foi adicionado na camada aquosa. O pH da mistura foi ajustado para 2,4-2,5 com 3N de HCl resfriado com gelo. A camada de acetato de etila foi coletada e lavada com água (3 x 300 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à secura. 20g do resíduo (Ac-Val-Pro-OH) e 11g de N-hidroxisuccinimida foram dissolvidos
- 10 em 300 ml de diclorometileno. A mistura foi resfriada a 0°C. 16g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C. O sólido foi removido por filtração. A solução de diclorometileno foi lavada com bicarbonato de sódio 5% (1 x 200 ml) e água (3 x 200 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução
- 15 foi evaporada à secura para produzir 20g de Ac-Val-Pro-OSu.

- Preparação de Ac-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl: 31 g de H-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•2TFA foi dissolvido em 300 ml de bicarbonato de sódio 10%. 150 ml de acetona e 15g de Ac-Val-Pro-OSu foram adicionados à
- 20 mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5h em temperatura ambiente. 500 ml de acetato de etila foi adicionado na mistura. A camada orgânica é lavada com água (3 x 100 ml). A camada de acetato de etila foi seca sobre sulfato de sódio. Sulfato de sódio foi removido por filtração. 15 g de gás de HCl em dioxano (200 ml) foi adicionado na solução. O sólido foi coletado e
- 25 lavado com éter (3 x 50 ml). Após a secagem, 20g do produto desejado (produto higroscópico) foi obtido. Análise elementar: C₃₉H₆₆ClN₉O₁₁; MW: 872,45.. Calculado a % de C: 53,69; H: 7,62; Cl: 4,06; N: 14,45; O: 20,17; Encontrado % de C: 53,61; H: 7,67; Cl: 4,10; N: 14,40, O: 20,22. MS: m/e: 836,4; m/e+1: 836,4.

- 30 Preparação de Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl.

Preparação de H-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA: 25g de Boc-

Met-OH foi dissolvido em 300 ml de diclorometileno. A mistura foi resfriada em 0°C com água gelada do banho. 12 g de N,N-dietilaminoetanol, 2g de 4-dimetilaminopiridina e 22g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora a 0°C e durante a noite a temperatura ambiente. O sólido foi removido por filtração e a solução de diclorometileno foi lavada com bicarbonato de sódio 5% (1 x 500 ml) e água (3 x 100 ml). A solução de acetato de etila foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à securo. O resíduo [Boc-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, 30 g] foi dissolvido em 250 ml de diclorometileno. 250 ml de ácido trifluoroacético foi adicionado na mistura e a mistura foi agitada durante 30 min. A solução foi evaporada à securo para produzir 26 g de H-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA.

Preparação de Boc-Gly-Phe-OSu: 20g de L-fenilalanina foi dissolvido em 300 ml de bicarbonato de sódio 10%. 150 ml de acetona e 28 g de Boc-Gly-OSu foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5h em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com éter (1 x 300 ml). 500 ml de acetato de etila foi adicionado na camada aquosa. O pH da mistura foi ajustado para 2,4-2,5 com 3N de HCl resfriado com gelo. A camada de acetato de etila foi coletada e lavada com água (3 x 300 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à securo. 22g de resíduo (Boc-Gly-Phe-OH) e 10g de N-hidroxissuccinimida foram dissolvidos em 300 ml de diclorometileno. A mistura foi resfriada a 0°C. 15 g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C. O sólido foi removido por filtração. A solução de diclorometileno foi lavada com bicarbonato de sódio 5% (1 x 200 ml) e água (3 x 200 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à securo para produzir 25g de Boc-Gly-Phe-OSu.

Preparação de H-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA: 25g de H-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA foi dissolvido em 300 ml de NaHCO₃ 5%. 22 g de Boc-Gly-Phe-OSu em 150ml de acetona foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5h em temperatura ambiente. 500 ml de acetato de etila foi adicionado na mistura. A solução de acetato de

etila foi lavada com água (3 x 100 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à securo. O resíduo foi dissolvido em 250 ml de diclorometileno. 200 ml de ácido trifluoroacético foi adicionado na mistura e a mistura foi agitada durante 30 min. A mistura foi evaporada à securo para produzir 25 g de H-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃) • TFA.

Preparação de Ac-Tyr(Ac)-Gly-OSu: 11 g de L-glicina foi dissolvido em 300 ml de bicarbonato de sódio 10%. 150 ml de acetona e 36 g de Ac-Tyr(Ac)-OSu foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5h em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com éter (1 x 300 ml). 500 ml de acetato de etila foi adicionado na camada aquosa. O pH da mistura foi ajustado para 2,4-2,5 com 3 N de HCl resfriado com gelo. A camada de acetato de etila foi coletada e lavada com água (3 x 300 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à securo. 28 g do resíduo (Ac-Tyr (Ac)-Gly-OH) e 13 g de N-hidroxissuccinimida foram dissolvidos em 300 ml de diclorometileno. A mistura foi resfriada a 0°C. 18g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C. O sólido foi removido por filtração. A solução de diclorometileno foi lavada com bicarbonato de sódio 5% (1 x 200 ml) e água (3 x 200 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à securo para produzir 20g de Ac-Tyr(Ac)-Gly-OSu.

Preparação de Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl: 24g de H-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•TFA foi dissolvido em 300 ml de bicarbonato de sódio 10%. 150 ml de acetona e 15 g de Ac-Tyr(Ac)-Gly-OSu foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5h em temperatura ambiente. 500 ml de acetato de etila foi adicionado na mistura. A camada orgânica foi lavada com água (3 x 100 ml). A camada de acetato de etila foi seca sobre sulfato de sódio. Sulfato de sódio foi removido por filtração. 15 g de gás de HCl em dioxano (200 ml) foi adicionado na solução. O sólido foi coletado e lavado com éter (3 x 50 ml). Após a secagem, 18 g do produto desejado (produto higroscópico) foi obtido. Análise elementar: C₃₇H₅₃ClN₆O₉S; MW:

793.37. Calculado % de C: 56,01; H: 6,73; Cl: 4,47; N: 10,59; O: 18,15; S: 4,04. Encontrado % de C: 55,96; H: 6,76; Cl: 4,52; N: 10,54, O: 18,19; S: 4,03. MS: m / e: 757,4; m / e +1: 758,4.

Preparação de *Ac-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-*
 5 *OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl*

Preparação de Boc-Gly-Pro-OSu: 15 g de L-prolina foi dissolvido em 300 ml de bicarbonato de sódio 10%. 150 ml de acetona e 27,2g de Boc-Gly-OSu foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5h em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com éter (1 x 300 ml).
 10 500 ml de acetato de etila foi adicionado na camada aquosa. O pH da mistura foi ajustado para 2,4-2,5 com 3 N de HCl resfriados com gelo. A camada de acetato de etila foi coletada e lavada com água (3 x 300 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à secura. 21g do resíduo (Boc-Gly-Pro-OH) e 11 g de N-hidroxisuccinimida foram dis-
 15 solvidos em 300 ml de diclorometileno. A mistura foi resfriada a 0°C. 17 g de 1,3-diciclo-hexilcarbodi-imida foi adicionada à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 1 hora a 0°C. O sólido foi removido por filtragem. A solução de diclorometileno foi lavada com bicarbonato de sódio 5% (1 x 200 ml) e água (3 x 200 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A so-
 20 lução foi evaporada à secura para produzir 23g de Boc-Gly-Pro-OSu.

Preparação de *H-Gly-Pro-Arg(diAc)-*
OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•2TFA: 22g de *H-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂* foi dissolvido em 300 ml de NaHCO₃ 5%. 20 g de Boc-Gly-Pro-OSu em 150 ml de acetona foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi agitada durante
 25 5h em temperatura ambiente. 500 ml de acetato de etila foi adicionado na mistura. A solução de acetato de etila foi lavada com água (3 x 100 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à secura. O resíduo foi dissolvido em 250 ml de diclorometileno. 200 ml de ácido trifluoroacético foi adicionado na mistura e a mistura foi agitada durante
 30 30 min. A mistura foi evaporada à secura para produzir 28 g de *H-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•2TFA*.

Preparação de *Ac-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-*

OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl: 26g de H-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•2TFA foi dissolvido em 300 ml de bicarbonato de sódio 10%. 150 ml de acetona e 15 g de Ac-Val-Pro-OSu foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 5h em temperatura ambiente. 500 ml de acetato de etila foi adicionado na mistura. A camada orgânica foi lavada com água (3 x 100 ml). A camada de acetato de etila foi seca sobre sulfato de sódio. Sulfato de sódio foi removido por filtragem. 15 g de gás de HCl em dioxano (200 ml) foi adicionado na solução. O sólido foi coletado, lavado com éter (3 x 50 ml) e seco para obter 18 g rendidos do produto desejado (produto higroscópico). Análise elementar: C₃₅H₆₀ClN₉O₉; MW: 786,36. Calculado % de C: 53,46; H: 7,69; Cl: 4,51; N: 16,03; O: 18,31; Encontrado % de C: 53,43; H: 7,73; Cl: 4,55; N: 16,01, O: 18,29. MS: m / e: 750,4; m / e +1: 751,4.

Preparação de Ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl.

Preparação de Ac-Nle-Asp(OFm)-OH: 43 g H-Asp(OFm)-OH•TFA e 27g de Ac-Nle-OSu foram suspensas em 300 ml de acetona. 300 ml de NaHCO₃ 5% foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com éter (1 x 300 ml). 500 ml de acetato de etila foi adicionado na camada aquosa. O pH da mistura foi ajustado para 2,4-2,5 com 3 N de HCl resfriado com gelo. A camada de acetato de etila foi coletada e lavada com água (3 x 300 ml). A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução foi evaporada à secua para produzir 42g de Ac-Nle-Asp(OFm)-OH.

Preparação de Fmoc-Trp-Lys(4-Pyoc)-OH: H-Lys(4-Pyoc)-OH foi preparada de acordo com a referência ((H. Kunz and S. Birnbach, Tetrahedron Lett., 25, 3567, 1984; H. Kunz and R. Barthels, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 22, 783, 1983). 33 g de H-Lys(4-Pyoc)-OH foi suspenso em 300 ml de NaHCO₃ 5%. 300 ml de acetona e 52 g de Fmoc-Trp-OSu foram adicionados à mistura de reação. A mistura foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura foi lavada com éter (1 x 500 ml). 500 ml de acetato de etila foi adicionado na mistura e o pH da mistura foi ajustado para 2,2-2,3

com 3 N de HCl. A camada de acetato de etila foi coletada e lavada com água. A solução orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. A solução orgânica foi evaporada à secura para produzir 55 g de Fmoc-Trp-Lys(4-Pyoc)-OH.

Preparação de Ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-

- 5 Lys-OH: 100 g de resina de Wang foi suspensa em 700 ml de solução de DMF contendo 50 g de Fmoc-Trp-Lys(4-Pyoc)-OH, 13 g de 1-Hidroxibenzotriazol, 2g de 4-dimetilaminopiridina e 12 g de N,N'-diisopropilcarbodi-imida. A mistura foi agitada durante a noite a temperatura ambiente. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF (3 x 400 ml),
- 10 metanol (3 x 400 ml), e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de piperidina 20% foi adicionado na resina. A mistura foi agitada durante 30 min. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml), e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de DMF, 48 g de Fmoc-Arg(diAc)-OH, 13 g de 1-Hidroxibenzotriazol, 35 ml de trietilamina e 38 g de O-
- 15 (Benzotriazol-1-il)-N,N,N', N'-tetrametiluronio foram adicionados na resina. A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml), e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de piperidina 20% foi adicionado na resina. A mistura foi agitada durante 30 min. A resina foi coletada por filtra-
- 20 ção e lavada com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml), e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de DMF, 39 g de Fmoc-Phe-OH, 13 g de 1-Hidroxibenzotriazol, 35 ml de trietilamina e 38 g de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N', N'-tetrametiluronio foram adicionados na resina. A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A resina foi coletada por filtração
- 25 e lavada com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml) e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de piperidina 20% foi adicionado na resina. A mistura foi agitada durante 30 min. A resina foi coletada por filtração e lavado com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml), e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de DMF, 60 g de Fmoc-His(Fmoc)-OH, 13 g de 1-Hidroxibenzotriazol, 35 ml de
- 30 trietilamina e 38 g de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N, N',N'-tetrametiluronio foram adicionados na resina. A mistura foi agitada 2 horas em temperatura ambiente. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF (3 x 400 ml), meta-

nol (3 x 400 ml), e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de piperidina 20% foi adicionado na resina. A mistura foi agitada durante 30 min. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml) e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de DMF, 60 g de Ac-Nle-Asp(OFm)-OH, 13 g de 1-Hidroxibenzotriazol, 35 ml de trietilamina e 38 g de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio foram adicionados na resina. A mistura foi agitada 2 horas em temperatura ambiente. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml), e diclorometileno (3 x 400 ml). A resina peptidada foi suspensa em 700 ml de DMF.

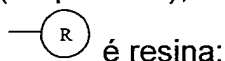
50 g de Mel foi adicionado à mistura de reação. A mistura foi agitada durante 1 h em temperatura ambiente e 1h a 50°C. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml) e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de piperidina 30% foi adicionado na resina. A mistura foi agitada durante 60 min. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml) e diclorometileno (3 x 400 ml). 700 ml de DMF, 13 g de 1-Hidroxibenzotriazol, 35 ml de trietilamina e 38 g de O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio foram adicionados na resina. A mistura foi agitada 10 horas em temperatura ambiente. A resina foi coletada por filtração e lavada com DMF (3 x 400 ml), metanol (3 x 400 ml), e diclorometileno (3 x 400 ml). 500 ml de ácido trifluoroacético foi adicionado na resina e a mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente. A resina foi removida por filtração e a solução foi evaporada à secura. O resíduo foi lavado com éter (3 x 100 ml).

Preparação de Ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)•HCl: 10 g de Ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OH foi dissolvido em 300 ml de DMF. A mistura foi resfriada em 0°C com água gelada do banho. 12g de N,N-dietilaminoetanol, 2g de 4-dimetilaminopiridina e 22 g de 1,3-diciclohexilcarbodiimida foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada durante uma hora a 0°C e durante a noite a temperatura ambiente. O sólido foi removido por filtração e a solução de diclorometileno foi lavada com bicarbonato de sódio 5% (1 x 500 ml) e água (3 x 100 ml). A solução de acetato de etila foi seca

sobre sulfato de sódio. 2g de HCl em dioxano (20 ml) foi adicionado na solução. O sólido foi coletado e lavado com éter (3 x 30 ml). Rendimento foi de 8g do produto final.

Síntese de fase sólida da HPP/HPC de peptídeo

- 5 Uma HPP/HPC de peptídeo de um peptídeo é preparada usando resina de cloreto de tritila e grupo 2-(4-nitrofenilsulfonil)etila como o grupo de proteção do grupo carboxílico (Esquema 3), em que:

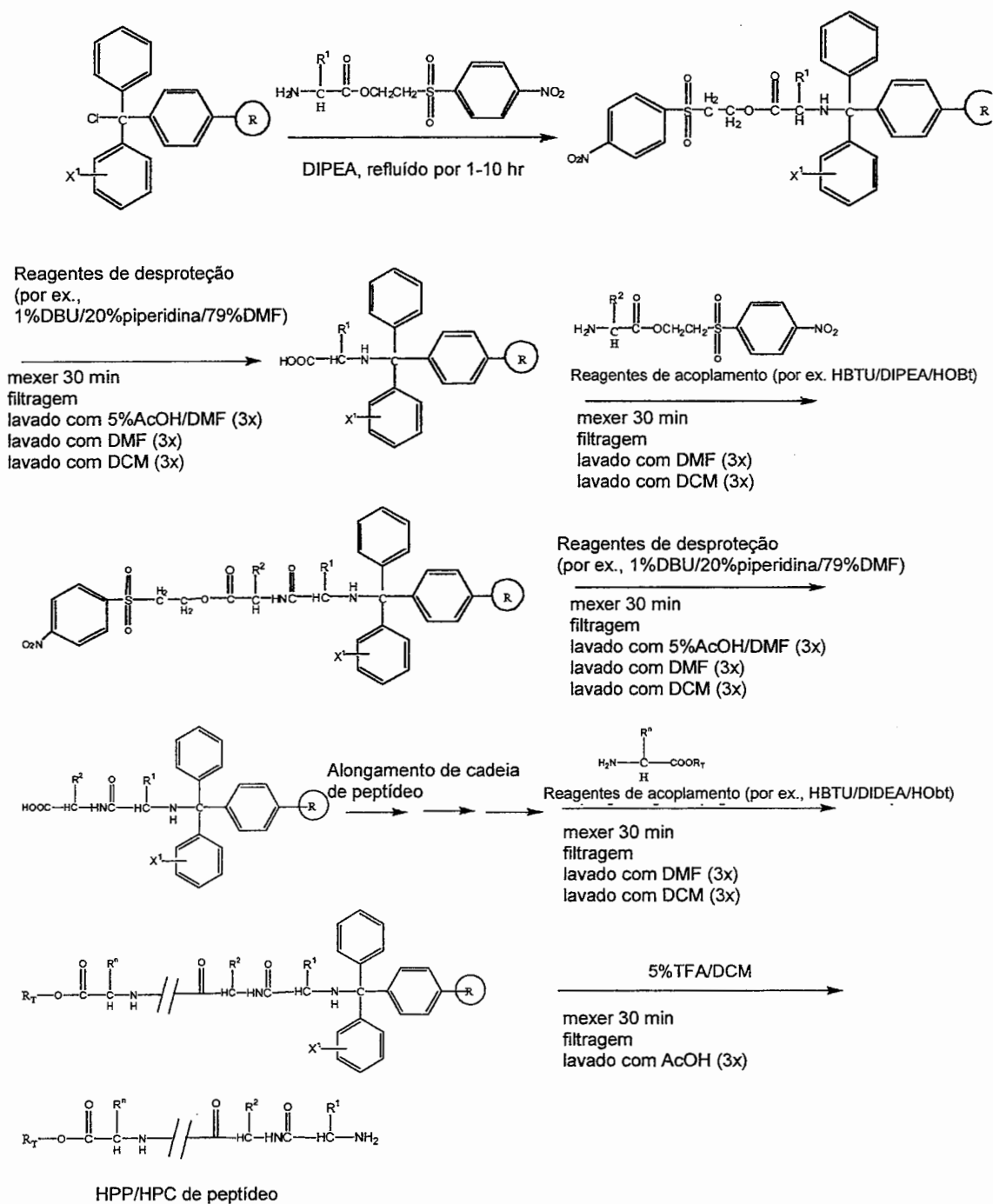


X1 é selecionado do grupo consistindo em H, Cl, metila e metoxila;

- 10 R¹, R², ... Rⁿ são cadeias laterais de aminoácidos da HPP/HPC de peptídeo numeradas 1, 2, ... n, respectivamente, a partir da terminação N até a terminação C;

- reagentes de acoplamento são selecionados do grupo consistindo em HBTU/DIPEA/HOBt, TBTU/DIPEA/HOBt, BOP/DIPEA/HOBt, HA-
15 TU/DIPEA/HOBt, DIC/HOB e suas combinações, e

- A temperatura ambiente é selecionada do grupo consistindo em alquila substituída e insubstituída, cicloalquila substituída e insubstituída, heterocicloalquila substituída e insubstituída, alquenila substituída e insubstituída, alquiloxila substituída e insubstituída, alquinila substituída e insubstituída,
20 ída, arila substituída e insubstituída, grupos de heteroarila substituída e insubstituída e uma unidade de transporte selecionada do grupo constituído pela Estrutura Na, Estrutura Nb, Estrutura Nc, Estrutura Nd, Estrutura Ne, Estrutura Nf, Estrutura Ng, Estrutura Nh, Estrutura Ni, Estrutura Nj, Estrutura Nk, Estrutura Nl, Estrutura Nm, Estrutura Nn, Estrutura No, Estrutura Np,
25 Estrutura Nq e Estrutura Nr tal como supradefinido.

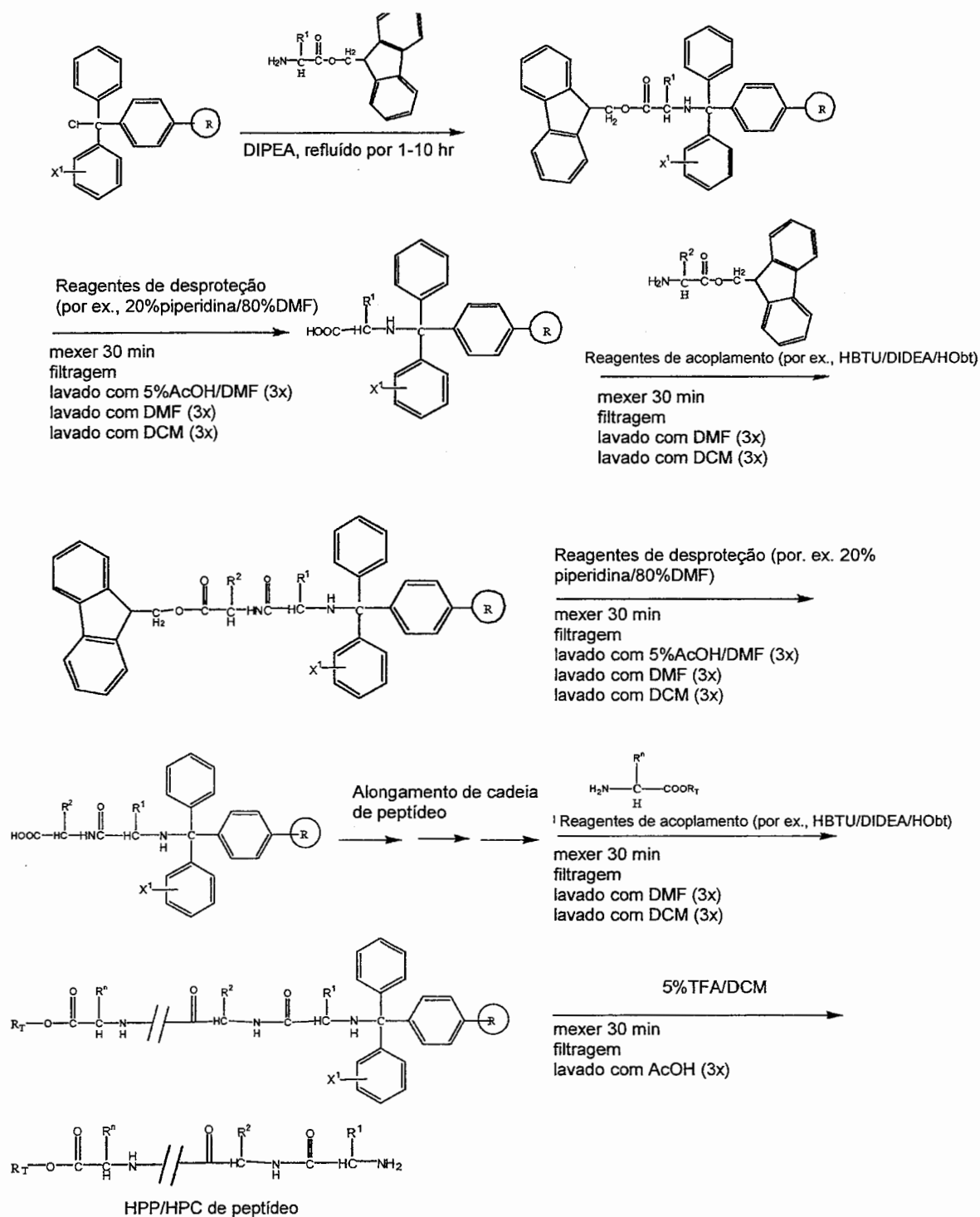


Esquema 3: Síntese da HPP/HPC de peptídeo usando resina de cloreto de tritila e grupo 2-(4-nitrofenilsulfonil)etila como o grupo de proteção do grupo carboxílico.

Como usado aqui, a menos que definido de outra forma, "DCM" significa diclorometano.

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo é preparada usando resina de cloreto e grupo de 9-fluorenilmetila como o grupo de proteção

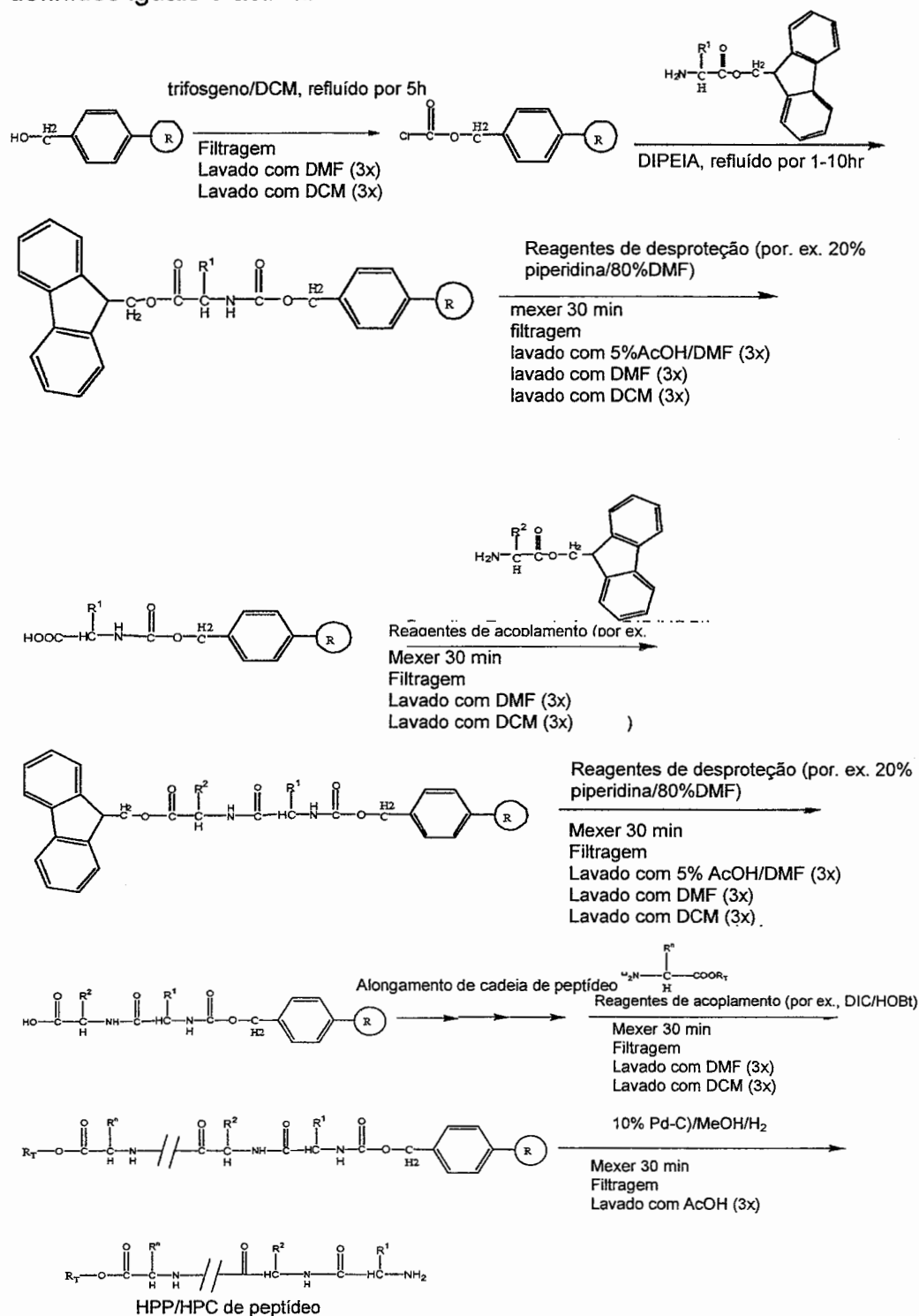
do grupo carboxílico (Esquema 4), em que, $\text{---}(\text{R})$, X^1 , R^1 , R^2 , ... R^n , temperatura ambiente, e reagentes de acoplamento são definidos iguais o acima.



Esquema 4: Síntese de uma HPP/HPC de peptídeo usando resina de cloreto de tritila e grupo 9-fluorenilmetila como o grupo de proteção ao grupo carboxílico.

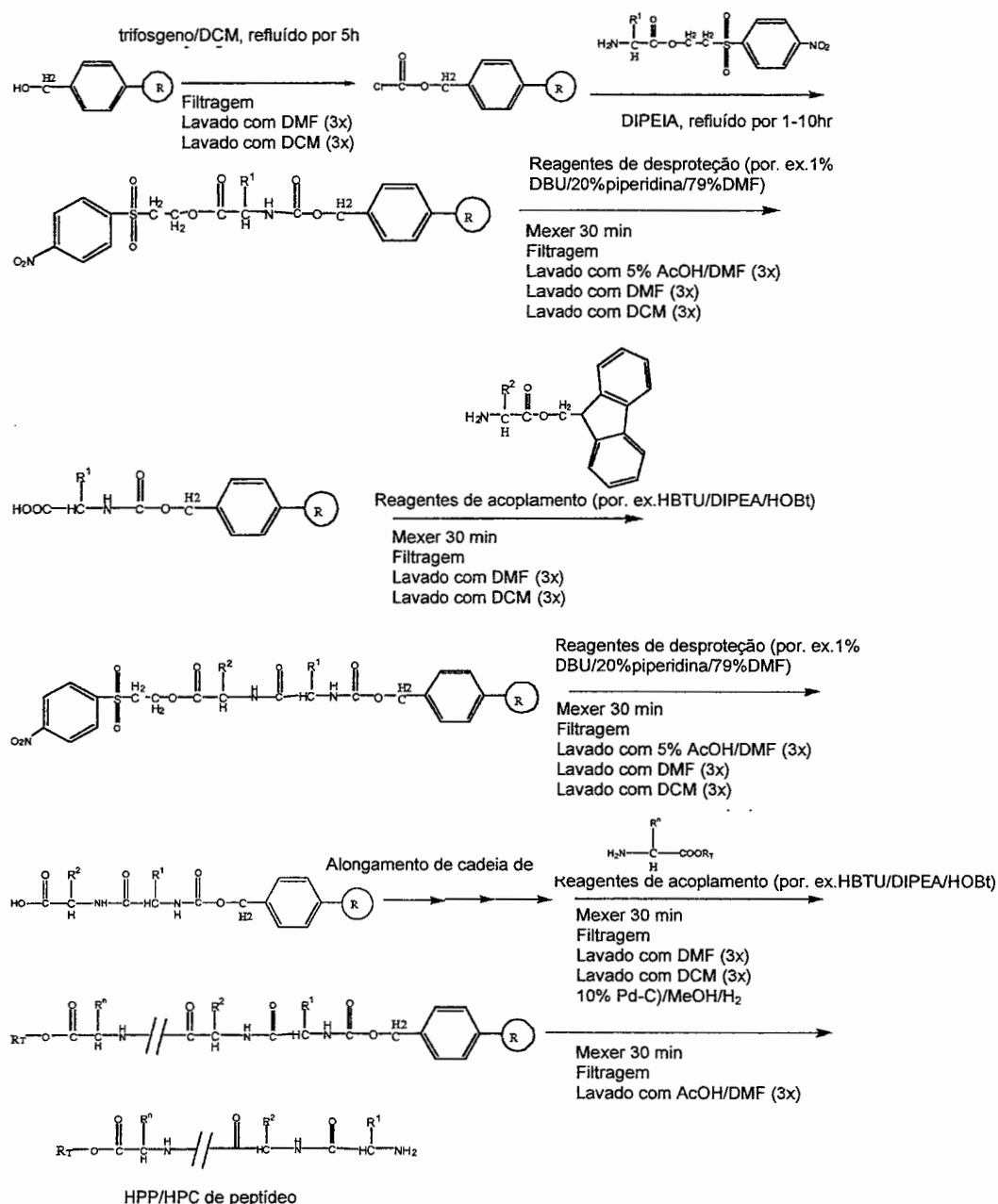
Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo é preparada usando resina de éster de carbonato o grupo 9-fluorenilmetila como o grupo de proteção do grupo carboxílico (Esquema 5), em que

5 $\text{---}(\text{R})$, R^1 , R^2 , ... R^n , temperatura ambiente e os reagentes de acoplamento são definidos iguais o acima.



Esquema 5: Síntese de uma HPP/HPC de peptídeo usando resina de éster de carbonato e grupo 9-fluorenilmetil como o grupo de proteção ao grupo carboxílico.

Em certas modalidades, uma HPP/HPC de peptídeo é preparada usando resina de éster de carbonato e grupo de 2-(4-nitrofenilsulfonyl)etila como o grupo de proteção ao grupo carboxílico (Esquema 6), em que $\text{---}(\text{R})$, R^1 , R^2 , ... R^n , temperatura ambiente e reagentes de acoplamento são definidos iguais o acima.



Esquema 6 Síntese de uma HPP/HPC de peptídeo usando resina de éster de carbonato e grupo 2-(4-nitrofenilsulfonil)etila como o grupo de proteção ao grupo carboxílico.

Exemplo 2. HPPs/HPCs de peptídeo apresentaram maiores taxas de penetração *in vitro* através da pele humana em comparação com suas fármacos parentais.

As taxas de penetração das HPPs/HPCs e seus fármacos parentais através da pele humana foram medidas *in vitro* por células Franz modificadas. As células Franz possuíam duas câmaras, a câmara de amostra superior e a câmara de recepção inferior. O tecido da pele humana (360-400 µm de espessura) que separava as câmaras superior e a de recepção foi isolado das áreas espessas anterior ou posterior.

Um composto testado (2 mL, 20% em 0,2 M de tampão fosfato, pH 7,4) foi adicionado à câmara de amostra de uma célula Franz. A câmara receptora contém 10 ml de tampão fosfato pH 7,4 (0,2 M), que foi agitado em 600 rpm. A quantidade do composto testado penetrando a pele foi determinada por cromatografia líquida (HPLC) de alto desempenho. Os resultados foram apresentados nas Figuras 2. Os valores de fluxo aparente dos compostos testados foram calculados a partir das vertentes na Figura 2 e resumidos na Tabela 1, respectivamente.

Devido ao fato dos valores mais baixos de fluxo aparentes detectados terem sido de 1 µg/cm²/h, fármacos parentais que mostraram um valor de aparente igual ou inferior a 1 µg/cm²/h foram considerados como não detectáveis para penetraem através do tecido da pele. As HPPs/HPCs desses fármacos parentais (por exemplo, enterostatinas, Val-Pro-Gly-Pro-Arg (VPGPR), Melanocortina II (ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH), peptídeos opioides (por exemplo, Met-encefalina (H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH) foram de 1 µg/cm²/h, portanto, eles não foram detectáveis para penetrarem através do tecido da pele. No entanto, suas HPPs/HPCs tiveram valor de fluxo aparente detectável. Portanto, as HPPs/HPCs de peptídeo mostraram uma maior taxa de penetração (340-600 vezes maior) através do tecido da pele em comparação com os compostos parentais.

Tabela 1. Taxa de Penetração *in vitro* das HPPs/HPCs e seus Compostos Parentais (I).

HPP/HPC	mg /cm ² /h	Composto Parental	mg /cm ² /h
Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl	0.52	Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH	0.001
HCl•(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CO-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	0.55	Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH	0.001
ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl	0.46	ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH	0.001
ciclo(1,6)-H-Nle-Asp-His-D-Phe(4-I)-Arg(Ac)-Trp-Lys-NH ₂ •HCl,	0.34	ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-D-Phe(4-I)-Arg-Trp-Lys-NH ₂	0.001
ciclo(1,6)-H-Nle-Asp-His-D-Ala(2-naphthyl)-Arg(NO ₂)-Trp-Lys-NH ₂ •HCl	0.50		
Ac-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl	0.60	H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg-OH	0.001

Exemplo 3. Conversão das HPPs/HPCs em seus fármacos parentais

- 5 HPPs/HPCs de peptídeo convertidas aos peptídeos parentais ou compostos relacionados ao peptídeo rapidamente com bom rendimento no plasma humano.

10 Uma HPP/HPC de peptídeo (20 mg) foi incubada com todo sangue (1 mL) durante 30 min a 37°C e analisada por HPLC. Os resultados mostraram que a maioria dos HPPs/HPCs de peptídeo converteram de volta em peptídeos parentais ou compostos relacionados ao peptídeo (Tabela 2).

Tabela 2. Análise de produto de hidrólise das HPPs/HPCs de peptídeo no plasma

15 A) Hidrólise de Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl

Produtos de Hidrólise	Quantidade
HPP/HPC de Peptídeo	3%
Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl,	2%

Produtos de Hidrólise	Quantidade
Ac-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH	8%
Fármaco Parental	60%
Outros produtos laterais (aminoácidos, dipeptídeos, tripeptídeos, tetrapeptídeos)	27%

B) Hidrólise de $\text{HCl} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-Tyr}(\text{Ac})\text{-Gly-Gly-Phe-Met-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,

Produtos de Hidrólise	Qtdade
HPP/HPC de peptídeo	5%
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	6%
$(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH}$	10%
Fármaco Parental	55%
Outros produtos laterais (aminoácidos, dipeptídeos, tripeptídeos, tetrapeptídeos)	24%

C) Hidrólise de ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl

Produtos de Hidrólise	Qtdade
HPP/HPC de peptídeo	4%
ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(Ac)-Trp-Lys-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl,	8%
ciclo(1,6)-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH	10%
Fármaco Parental	45%
Outros produtos laterais (aminoácidos, dipeptídeos, tripeptídeos, tetrapeptídeos)	33%

5 Exemplo 4. Tratamento da obesidade usando HPPs/HPCs.de peptídeo

Enterostatinas [Val-Pro-Asp-Pro-Arg (VPDPR), Val-Pro-Gly-Pro-Arg (VPGPR) e Ala-Pro-Gly-Pro-Arg (APGPR)] são pentapeptides derivados da terminação NH₂ da procolipase após clivagem triptica e pertencem à família dos peptídeos cérebro-intestinais. Eles regulam a entrada de gordura e podem ser usados para o tratamento da obesidade (Erlanson-Albertsson C, York D, Obes. Rev. 1997 Jul; 5(4): 360-72 and Sorhede M, Mei J, Erlanson-Albertsson C., J Physiol. 87:273–275,1993). H-Val-Pro-Asp-Pro-Arg-OH produziu uma redução dependente de dose na entrada de alimentos, quando injetada por via intraperitoneal em ratos de Osborne-Mendel que tinham sido esfomeados durante a noite. Esta inibição da alimentação foi observada

quando os ratos foram alimentados com uma dieta rica em gordura, mas não em ratos alimentados com uma dieta rica em carboidratos e de baixa gordura (Okada S. et al. *Physiol Behav.*, 1991 Jun; 49(6): 1185-9)

5 Atividade antiobesidade de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl em ratos Sprague Dawley e camundongos DB/DB.

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl (administrado por via transdérmica, tão baixo quanto 0,3 mg/kg em ratos) reduziu a entrada de alimentos e peso corporal em ratos Sprague Dawley (ratos SD) e camundongos DB/DB. Resultados foram apresentados nas Tabelas 3, 4 e 5.

10 Em um primeiro experimento, 40 ratos fêmeas Sprague Dawley (15 semanas de idade, 318-346 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,2 ml de água foi administrado nas costas do rato (n=10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 10 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,3 mg/kg de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl em 0,2 ml de água foi ad-
15 ministrado por via transdérmica nas costas do rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl reduziu o peso corporal dos ratos efetivamente (Tabela 3).

20 Tabela 3. Atividade anti-obesidade de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl em ratos Sprague Dawley.

Gupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Entrada de alimento (por dia & por rato)	Peso (g) (Dia30)
A (0 mg/kg)	331,5±6,3	24,0±2,5	361,2±6,1
B (10 mg/kg)	331,7±6,2	19,9±2,9	308,4±4,5
C (1 mg/kg)	333,1±5,1	21,1±2,7	313,7±5,1
D (0,3 mg/kg)	335,4±5,2	22,1±2,5	322,1±4,3

Em um segundo experimento, 40 ratos jovens do sexo feminino Sprague Dawley (SD) (180-225 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,2 ml de água foi administrado nas costas do rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 10 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,3 mg/kg de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl em 0,2 ml de água foram
25 administrados por via transdérmica nas costas dos ratos (n = 10) duas vezes

por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl controlou o sobrepeso dos ratos jovens de forma eficaz (Tabela 4).

5 Tabela 4. Atividade antiobesidade de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl em ratos Sprague Dawley.

Grupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Entrada de alimento (por dia & por rato)	Peso (g) (Dia 30)
A (0 mg/kg)	192,1±5,6	24,8±2,2	354,1±6,2
B (10 mg/kg)	192,7±6,2	19,8±3,3	307,4±5,7
C (1 mg/kg)	191,6±4,7	20,1±2,8	323,1±4,5
D (0,3 mg/kg)	195,1±5,5	21,8±2,7	327,2±3,8

Em um terceiro experimento, 40 camundongos femininos obesos DB/DB (camundongos SLAC/DB/DB, 16 semanas de idade, 55-60 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,1 ml de água foi administrado nas costas do camundongo (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 15 mg/kg, 1,5mg/kg, e 0,5 mg de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl em 0,1 ml de água foi administrado por via transdérmica nas costas do camundongo (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl reduziu pesos corporais e os níveis de glicose no sangue de camundongos obesos efetivamente (Tabela 5).

15 Tabela 5. Atividade anti-obesidade de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂•HCl em camundongos obesos (SLAC/DB/DB).

Grupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Níveis de Glicose no sangue (dia 1) (mg/dL, sem jejum)	Peso (g) (Dia 30)	Níveis de Glicose no sangue (dia 30) (mg/dL, sem jejum)
A(0mg/kg)	56,7±2,3	190,4±27,2	66,5±4,2	259,4±35,1
B(15mg/kg)	57,7±1,6	206,4±21,8	52,1±2,2	137,4±25,2
C(1,5mg/kg)	57,2±2,1	201,4±23,1	52,3±1,9	142,4±18,7
B(0,5 mg/kg)	56,2±2,7	199,7±26,8	54,2±2,9	153,4±26,4

Antiobesidade de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em ratos Spragus Dawley.

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl (administrado por via transdérmica, tão baixo quanto 0,3 mg/kg em rato) reduziu a entrada de alimento e pesos corporais em ratos SD e camundongos DB/DB. Resultados foram apresentados nas Tabelas 6, 7 e 8.

5 Em um primeiro experimento, 40 ratos fêmeas Sprague Dawley (SD) (15 semanas de idade, 315-340 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,2 ml de água foi administrado nas costas do rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 10 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,3 mg/kg de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em 0,2 ml de água foi administrado por via transdérmica nas costas do rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl reduziu os pesos corporais dos ratos efetivamente (Tabela 6).

15 Tabela 6. Atividade antiobesidade de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em ratos Sprague Dawley

Grupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Entrada de alimento (por dia & por rato)	Peso (g) (Dia 30)
A (0 mg/kg)	327,5±8,7	24,1±2,2	361,5±5,9
B (10 mg/kg)	334,1±7,5	20,9±2,2	329,2±4,8
C (1 mg/kg)	331,6±6,6	21,9±1,9	336,7±5,6
D (0,3 mg/kg)	333,1±6,1	23,0±1,7	347,1±5,7

20 Em um segundo experimento, 40 ratos jovens do sexo feminino Sprague Dawley (SD) (180-230 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,2 ml de água foi administrado nas costas do rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 10 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,3 mg/kg de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em 0,2 ml de água foram administradas por via transdérmica nas costas dos ratos (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Os resultados mostraram que H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl controlou sobrepeso de ratos jovens efetivamente (Tabela 7).

25 Tabela 7. Atividade antiobesidade de H H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em ratos Sprague Dawley.

Gupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Entrada de alimento (por dia & por rato)	Peso (g) (Dia 30)
A (0 mg/kg)	188,5±5,8	24,5±2,9	358,9±8,1
B (10 mg/kg)	191,7±4,6	20,8±2,8	317,4±6,4
C (1 mg/kg)	190,6±5,7	22,1±2,8	334,1±4,9
D (0,3 mg/kg)	191,1±4,8	23,7±2,9	346,2±4,8

Em um terceiro experimento, 40 camundongos fêmeas obesas DB/DB (SLAC/DB/DB) (16 semanas de idade, 55-60 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,1 ml de água foi administrado nas costas do camundongo (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 15 mg/kg, 1.5mg/kg e 0,5 mg/kg de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em 0,1 ml de água foi administrado por via transdér-
mica nas costas do camundongo (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl reduziu os pesos corporais e os níveis de glicose no sangue dos camundongos obesos efetivamente (Tabela 8).

Tabela 8. Atividade antiobesidade de H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em camundongos obesos (SLAC/DB/DB).

Gupo(dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Níveis de glucose no sangue (dia 1) (mg/dL, sem jejum)	Peso (g) (Dia 30)	Níveis de glucose no sangue (dia 30) (mg/dL, sem jejum)
A(0mg/kg)	57,3±2,7	197,3±30,8	69,3±4,7	256,7±45,9
B(15mg/kg)	56,7±2,7	201,5±24,6	54,7±3,8	152,4±17,9
C(1,5mg/kg)	57,6±3,8	195,4±36,7	58,3±2,9	166,4±20,8
B(0,5 mg/kg)	57,9±2,7	196,9±29,8	59,3±3,2	179,4±21,1

Antiobesidade de H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em ratos Spragus Dawley.

H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl (administrado por via transdér-
mica, tão baixo quanto 0,3 mg/kg em rato) reduziu a entrada de alimento e pesos corporais em ratos SD e camundongos DB/DB. Resultados são mostrados nas Tabelas 9, 10 e 11.

Em um primeiro experimento, 40 ratos fêmeas Sprague Dawley

(SD) (15 semanas de idade, 320-345 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,2 ml de água foi administrado nas costas do rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 10 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,3 mg/kg de H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em 0,2 ml de água foi administrado por via transdérmica nas costas do rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl reduziu os pesos corporais dos ratos efetivamente (Tabela 9).

Tabela 9. Atividade anti-obesidade de H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em ratos Sprague Dawley.

Grupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Entrada de alimento (por dia & por rato)	Peso (g) (Dia 30)
A (0 mg/kg)	331,0±8,5	24,3±2,7	361,4±5,2
B (10 mg/kg)	332,2±7,4	20,8±2,4	315,4±3,8
C (1 mg/kg)	333,6±7,8	21,8±2,3	323,7±4,4
D (0,3 mg/kg)	335,1±6,2	22,7±1,8	335,1±4,8

Em um segundo experimento, 40 ratos jovens do sexo feminino Sprague Dawley (SD) (182-223 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,2 ml de água foi administrado nas costas do rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 10 mg/kg, 1 mg/kg, ou 0,3 mg/kg de H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em 0,2 ml de água foi administrado por via transdérmica nas costas dos ratos (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl controlou o sobrepeso dos ratos efetivamente (Tabela 10).

Tabela 10. Atividade antiobesidade de H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em ratos Sprague Dawley.

Grupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Entrada de alimento (por dia & por rato)	Peso (g) (Dia 30)
A (0 mg/kg)	191,5±5,1	24,9±2,6	355,5±8,2
B (10 mg/kg)	193,7±4,2	19,5±2,3	305,4±4,7
C (1 mg/kg)	192,6±4,1	20,3±2,7	321,7±4,0

Grupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Entrada de alimento (por dia & por rato)	Peso (g) (Dia 30)
D (0,3 mg/kg)	194,1±4,5	21,3±2,2	326,2±4,8

Em um terceiro experimento, 40 camundongos fêmeas obesas DB/DB camundongos (SLAC/DB/DB) (16 semanas de idade, 53-61 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,1 ml de água foi administrado nas costas do camundongo do mouse (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias.

- 5 Nos Grupos B, C e D, 15 mg/kg, 1.5mg/kg e 0,5 mg de H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em 0,1 ml de água foi administrado por via transdérmica nas costas do camundongo (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl reduziu os pesos corporais e os níveis de glicose no sangue de camundongos obesos efetivamente (Tabela 11).

Tabela 11. Atividade anti-obesidade H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em camundongos obesos (SLAC/DB/DB

Grupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Níveis de glucose no sangue (dia 1) (mg/dL, sem jejum)	Peso (g) (Dia 30)	Níveis de Glicose no Sangue (dia 30) (mg/dL, sem jejum)
A(0mg/kg)	56,5±2,7	199,4±30,7	67,8±4,5	257,4±38,2
B(15mg/kg)	57,2±2,2	202,4±21,4	51,9±2,7	139,5±15,9
C(1,5mg/kg)	57,1±2,8	199,4±23,7	53,3±3,2	148,4±16,4
B(0,5 mg/kg)	58,4±2,9	197,6±28,2	54,7±2,7	159,4±24,4

Antiobesidade de H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em ratos Sprague Dawley.

- 15 H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl (administrado por via transdérmica, tão baixo quanto 0,3 mg/kg em rato) reduziu a entrada de alimento e pesos corporais em ratos SD e camundongos DB/DB. Resultados foram apresentados nas Tabelas 12, 13 e 14.

- 20 Em um primeiro experimento, 40 ratos fêmeas Sprague Dawley (SD) (15 semanas de idade, 320-350 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,2 ml de água foi administrado nas costas do rato (n = 10) duas

vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 10 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,3 mg/kg de H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em 0,2 ml de água foi administrado por via transdérmica nas costas rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl reduziu os pesos corporais dos ratos efetivamente (Tabela 12).

Tabela 12. Atividade antiobesidade de H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em ratos Sprague Dawley.

Gupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Entrada de alimento (por dia & por rato)	Peso (g) (Dia 30)
A (0 mg/kg)	330,7±7,4	24,3±2,3	363,5±5,9
B (10 mg/kg)	330,5±8,2	20,1±3,2	318,1±3,9
C (1 mg/kg)	329,8±7,8	21,9±2,7	326,8±2,8
D (0,3 mg/kg)	333,5±7,1	22,7±2,5	333,1±3,9

Em um segundo experimento, 40 ratos jovens fêmeas Sprague Dawley (SD) (185-220 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,2 ml de água foi administrado nas costas do rato (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 10 mg/kg, 1 mg/kg ou 0,3 mg/kg de H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em 0,2 ml de água foram administrados por via transdérmica nas costas dos ratos (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Os resultados mostraram que H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl controlou o sobrepeso dos ratos efetivamente (Tabela 13).

Tabela 13. Atividade antiobesidade H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em ratos Sprague Dawley.

Grupo (dosagem)	Peso (g) (Dia 1)	Entrada de Alimento (por dia & por rato)	Peso (g) (Dia 30)
A (0 mg/kg)	192,3±5,8	24,1±2,8	357,1±6,2
B (10 mg/kg)	191,2±5,2	20,4±2,7	315,4±6,7
C (1 mg/kg)	193,2±4,7	21,3±2,1	325,4±4,9
D (0,3 mg/kg)	192,1±4,6	22,7±2,9	336,6±5,8

DB/DB (SLAC/DB/DB) (16 semanas de idade, 53-61 g) foram divididos em 4 grupos. No grupo A, 0,1 ml de água foi administrado nas costas do camundongo (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias. Nos Grupos B, C e D, 15 mg/kg, 1,5 mg/kg e 0,5 mg de H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em 0,1 ml de água foi administrado por via transdérmica nas costas do camundongo (n = 10) duas vezes por dia durante 30 dias, respectivamente. Os resultados mostraram que H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl reduziu os pesos corporais e os níveis de glicose no sangue dos camundongos obesos efetivamente (Tabela 14).

10 Tabela 14. Atividade antiobesidade de H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃•HCl em camundongos obesos (SLAC/DB/DB).

Grupo (dosa- gem)	Peso (g) (Dia 1)	Níveis de glucose do san- gue (dia 1) (mg/dL, sem jejum)	Peso (g) (Dia 30)	Níveis de glicose no sangue (dia 30) (mg/dL, sem jejum)
A(0mg/kg)	58,1±2,9	199,4±35,2	67,9±5,1	259,4±28,1
B(15mg/kg)	57,9±3,8	203,4±27,4	52,4±3,4	145,4±25,7
C(1,5mg/kg)	58,8±3,1	203,4±25,8	54,3±2,9	152,4±26,8
B(0,5 mg/kg)	58,7±3,3	199,6±31,5	56,7±2,8	171,8±28,4

Exemplo 5. Tratamento de disfunção erétil (ED) e disfunção sexual feminina com HPPs/HPCs de peptídeo

Melanocortina II é um peptídeo lactâmico cíclico Ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys-OH. É o candidato a fármaco nova do Palatin (AMEX:PTN) para o tratamento de disfunção sexual em homens e mulheres. Primeiro em uma nova classe de terapias chamadas agonistas de melanocortina, melanocortina II se mostrou uma promessa no tratamento efetivo de disfunção erétil (DE) e disfunção sexual feminina, sem os efeitos cardiovasculares encontrados em fármacos ED atualmente disponíveis. Melanocortina II funciona através de um mecanismo que envolve o sistema nervoso central, em vez de diretamente no sistema vascular. Como resultado, pode oferecer segurança significativa e benefícios eficazes em relação aos produtos atualmente disponíveis.

Uma HPP/HPC de Melanocortina II difundiu através da pele humana em taxa muito elevada ($\sim 0,3\text{-}0,5 \text{ mg/h/cm}^2$), e providenciou métodos quase sem efeitos colaterais de tratamento de disfunção erétil ou melhora da excitação sexual feminina.

5 2 mg/kg ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl (peptídeo A) em 0,2 ml de tampão fosfato de pH 7,0 (0,1 M) foi aplicado nas costas de ratos machos (Grupo A-1, 30 ratos) uma vez por dia durante 5 dias. A mesma dosagem de ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(NO₂)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂•HCl (peptídeo B) foi
10 aplicado nas costas de um outro grupo de ratos machos (Grupo B-1, 30 ratos). Ratos de um grupo controle não foram tratados com qualquer fármaco. Os resultados mostraram um aumento de 5 vezes na solicitação e um aumento de 3 vezes na cópula para o Grupo A-1 em relação ao grupo de controle negativo. 6 vezes de aumento na solicitação e aumento de 3 vezes na
15 cópula para o Grupo B-1 em ratos foram observados em relação ao grupo controle (Tabela 15).

2 mg/kg de peptídeo A e peptídeo B em 0,2 ml de tampão fosfato de pH 7,0 (0,1 M) foram aplicados nas costas de ambos os ratos do sexo masculino (30 ratos) e ratos fêmeas (30 ratas) uma vez por dia durante 5
20 dias. Ratos de um grupo de controle não foram tratados com qualquer fármaco. Os resultados mostraram um aumento de 6 vezes na solicitação e aumento de 5 vezes na cópula tanto para o Grupo A-2 quanto para o Grupo B-2 em relação ao grupo controle (Tabela 15).

25 Tabela 15. Solicitudão e cópula aumentada de ratos tratados com HPPs/HPCs de Melanocortina II

	Controle	Peptídeo A	Peptídeo A	Peptídeo B	Peptídeo B
Ratos machos		X	X	X	X
Ratos fêmeas			X		X
Solicitudão aumentada	1	5	6	6	6
Cópula aumentada	1	3	5	3	5

X: tratados com HPP/HPC (2 mg/kg em 0,2 ml de tampão fosfato de pH 7,0 (0,1 M)) nas costas uma vez por dia durante 5 dias.

Exemplo 6. Inibição de contorção por HPPs/HPCs de encefalina e compostos relacionados.

Peptídeos opioides (por exemplo, Met-encefalina (H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-OH), Leu-encefalina (H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-OH), H-Tyr-D-Ala-Gly-N-Me-Phe-Met (O)-OL e H-Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OH) exercem ação analgésica como morfina. O número de contorções que ocorreu quando os camundongos foram administrados intraperitonealmente de uma solução de ácido acético foram contadas, e a taxa de inibição com base no grupo controle foi calculada. HCl•H-Tyr(Ac)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH₂(CH₂)₄CH₃ (10 mg/kg, B), Ac-Tyr(Ac)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)•HCl (10 mg/kg, C), and HCl•H-Tyr(Ac)-D-Ala-Gly-Phe-Met(O)-OL (10 mg/kg, D) foram administrados por via transdérmica no pescoço dos camundongos. 30 minutos depois, a solução de ácido acético foi administrada. O grupo A foi o grupo controle. Os resultados foram apresentados na Tabela 16.

Tabela 16. A taxa de inibição de contorção pelas HPPs/HPCs de encefalina e compostos relacionados.

Grupo	Dose (mg/kg)	No. de Contorções	%
A	0	35,0	-
B	10	8,6	75
C	10	5,2	85
D	10	3,2	91

Os peptídeos opioides são peptídeos naturais que são produzidos por animais e não são estáveis em sistemas biológicos. Eles não são viciantes e eles não são apenas para o tratamento de qualquer dor de uma dor de dente, dor de cabeça, artrite, qualquer outra inflamatória, febre, câncer, dismenorréia, e enxaqueca aguda, mas também para o tratamento do abuso de fármacos.

Os peptídeos parentais correspondentes das HPPs/HPCs aparecidos em exemplos são listados abaixo na Tabela D.

Tabela D. Peptídeo parental das HPPs/HPCs aparecido em exemplos

HPP/HPC	Fármaco Parental	SEQ ID NO.	Grupo de Peptídeo	Função
Ac-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(diAc)-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl	Val-Pro-Asp-Pro-Arg	10	Enterostatinas	Antiobesidade
Ac-Tyr(Ac)-Gly-Gly-Phe-Met-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl.	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met.	1	Peptídeo Opioide Met-enkefalina	Atividade analgésica
Ac-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl	Val-Pro-Gly-Pro-Arg	11	Enterostatinas	Antiobesidade
Cyclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂ •HCl.	Nle-Asp-His-Phe-Arg-Trp-Lys	9	Melanocortina II	Disfunção sexual masculina e feminina de agonistas de melanocortina

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que a estrutura é selecionada do grupo que consiste em

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH(CH₃)₂

H-Val-Pro-Gly-Pro-Arg(diAc)-OCH₂CH₂CH₂CH₃

H-Ala-Pro-Gly-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃

H-Val-Pro-Asp(OEt)-Pro-Arg(NO₂)-OCH₂CH₂CH₂CH₃

ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(diAc)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂

ciclo(1,6)-Ac-Nle-Asp-His-Phe-Arg(NO₂)-Trp-Lys-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂

H-Tyr(Ac)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH₂(CH₂)₄CH₃

Ac-Tyr(Ac)-D-Ala-Gly-Phe-Leu-OCH₂CH₂N(CH₂CH₃)

H-Tyr(Ac)-D-Ala-Gly-Phe-Met(O)-OL;

ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composição farmacêutica de alta penetração, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido na reivindicação 1, e um carreador farmaceuticamente aceitável.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o carreador farmaceuticamente aceitável é polar.

4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o carreador farmaceuticamente aceitável é selecionado do grupo de álcool, acetona, éster, água e solução aquosa.

5. Uso de um composto como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição farmacêutica para tratar uma condição em um sujeito biológico, em que a condição é selecionada de obesidade, níveis anormais de glicose no sangue, níveis anormais de lipídios no sangue, diabetes mellitus (tipo I

e/ou tipo II) e complicações induzidas pelo diabetes, incluindo retinopatia diabética, úlceras necrobióticas e proteinúria diabética.

6. Uso de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a composição é administrada ao sujeito biológico através de via transdérmica.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado de Val-Pro-Asp-Pro-Arg (VPDPR) e Ala-Pro-Gly-Pro-Arg (APGPR).

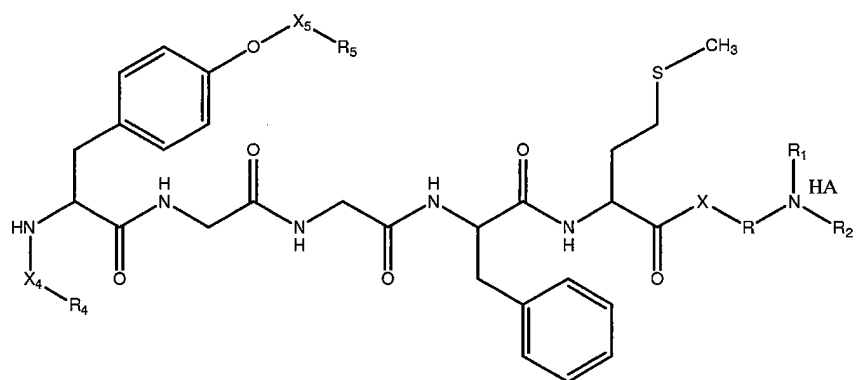
8. Composição transdérmica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido na reivindicação 1, como uma substância ativa para tratar condições tratáveis por um composto parental do mesmo, em que o sistema é solução de pulverização ou de esfregar compreendendo adicionalmente um solvente selecionado do grupo consistindo em água, etanol, isopropanol, acetona, DMSO, DMF e combinações dos mesmos.

9. Composição transdérmica, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido na reivindicação 1, como uma substância ativa para tratar condições tratáveis por um composto parental do mesmo, em que o sistema compreende adicionalmente uma matéria compreendendo uma camada de matriz contendo a substância ativa e uma camada de suporte impermeável.

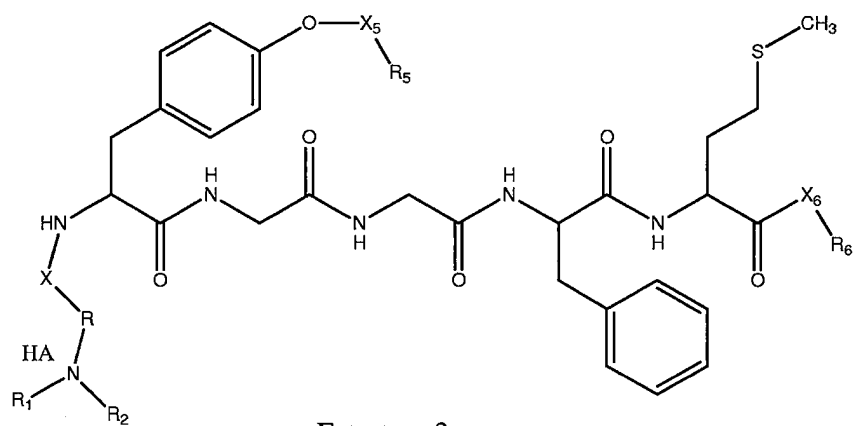
10. Composição transdérmica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a matéria é um adesivo ou uma bandagem.

11. Composição transdérmica, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que a matéria é um reservatório de substância ativa que compreende um fundo permeável que encontra a pele, em que, controlando a taxa de liberação, o sistema permite o ingrediente ativo ou um metabólito do ingrediente ativo alcançar constantemente ótimos níveis de sangue terapêutico para

elevar a efetividade e reduzir os efeitos colaterais do ingrediente ativo ou um metabólito do ingrediente ativo.

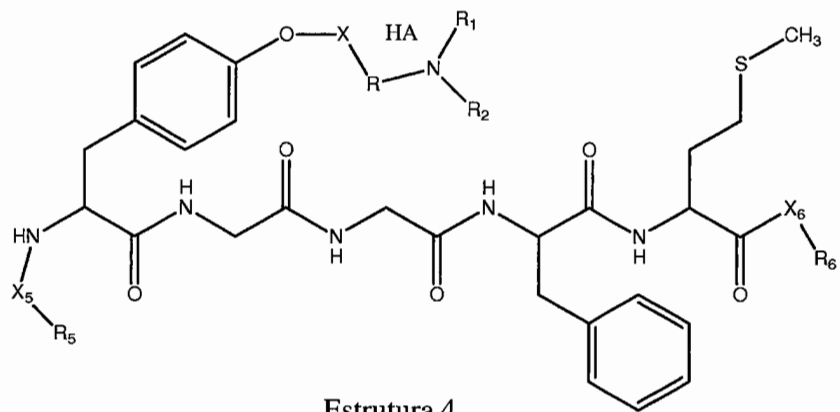


Estrutura 2

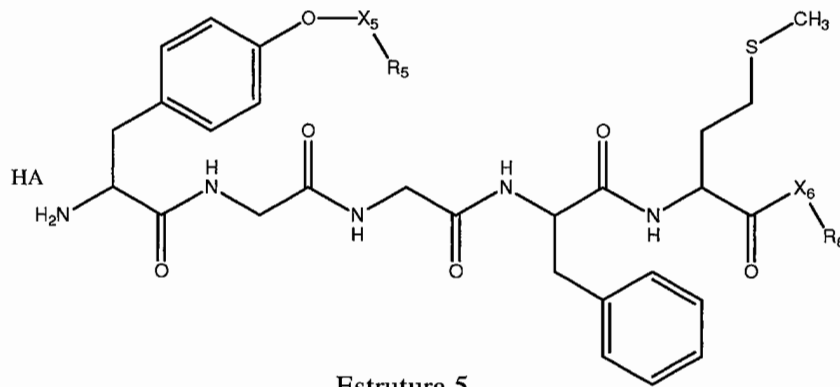


Estrutura 3

Figura 1-1

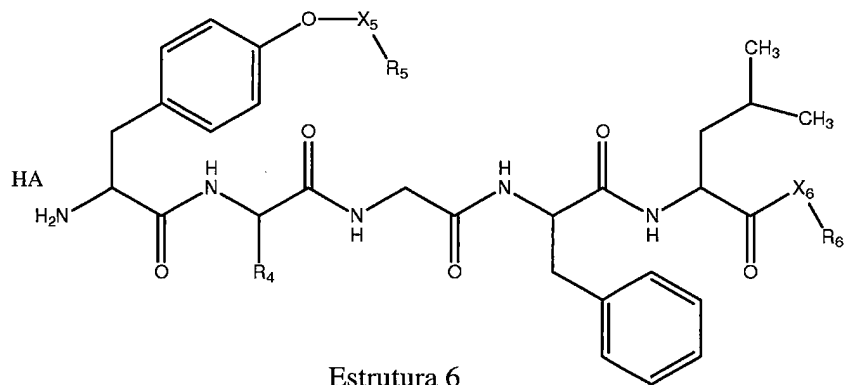


Estrutura 4

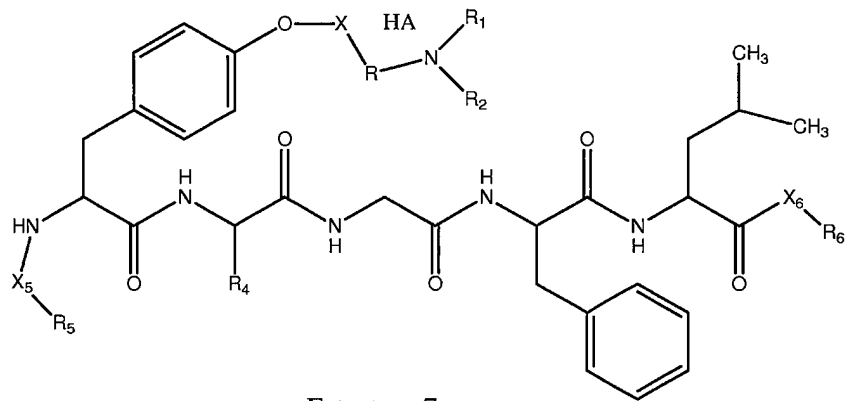


Estrutura 5

Figura 1-2

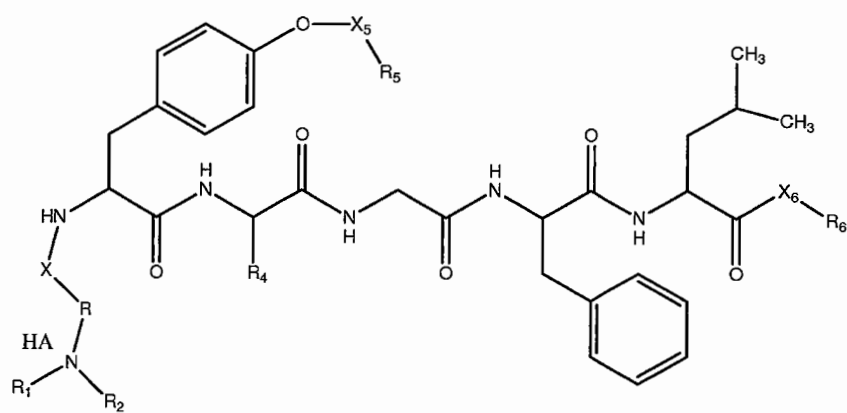


Estrutura 6

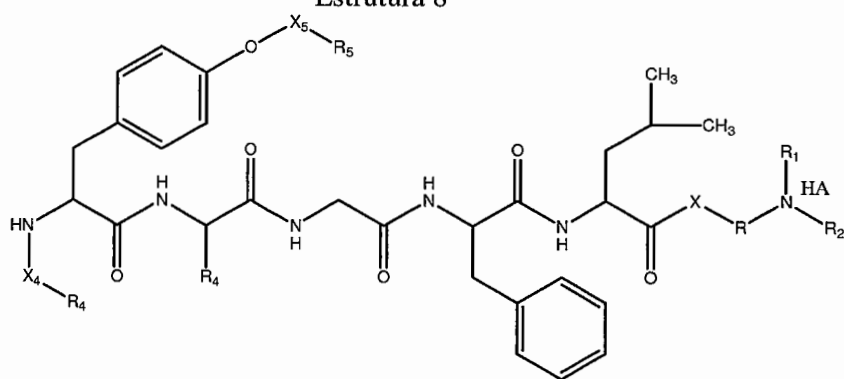


Estrutura 7

Figura 1-3

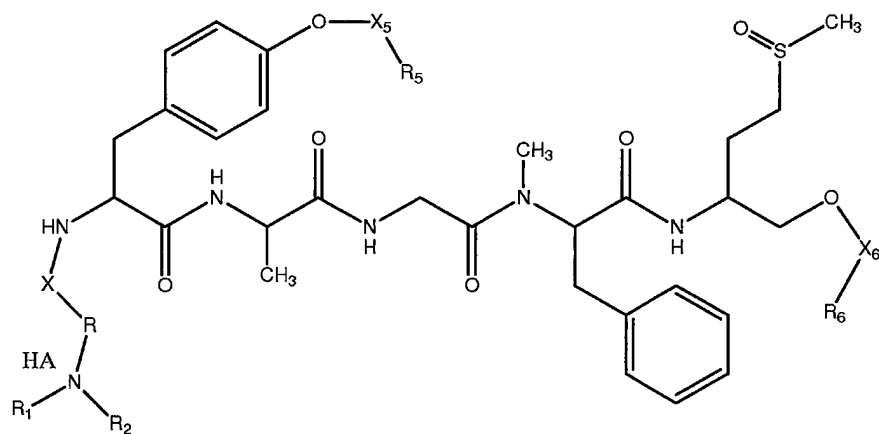


Estrutura 8

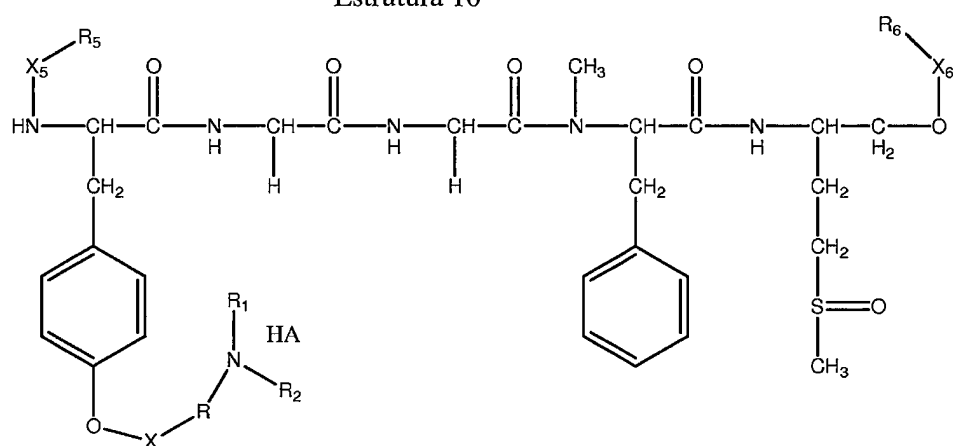


Estrutura 9

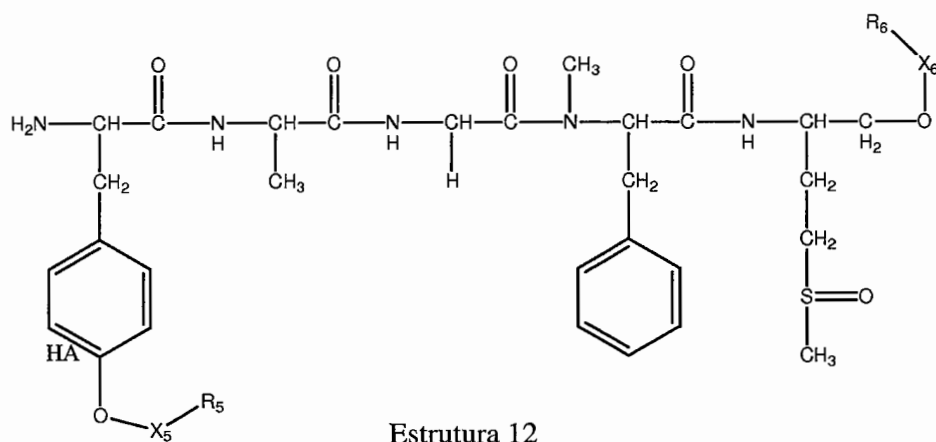
Figura 1-4



Estrutura 10

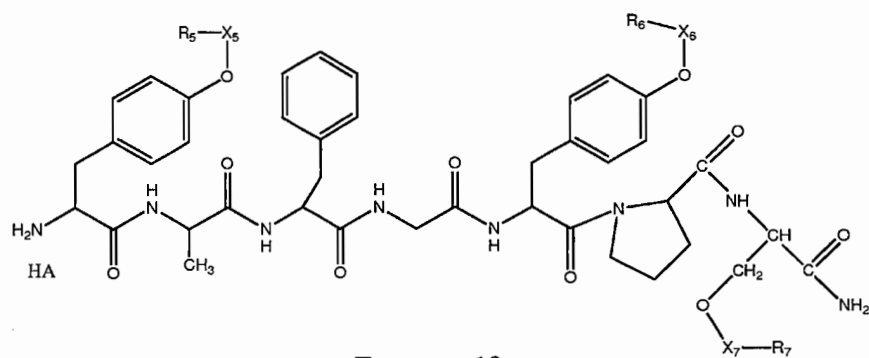


Estrutura 11



Estrutura 12

Figura 1-5



Estrutura 13

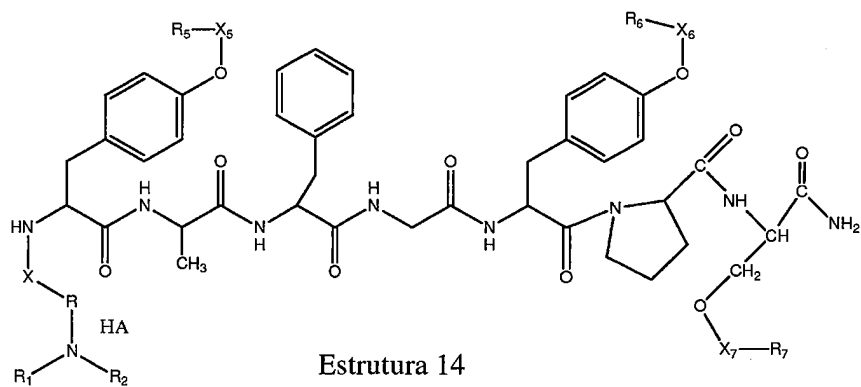


Figura 1-6

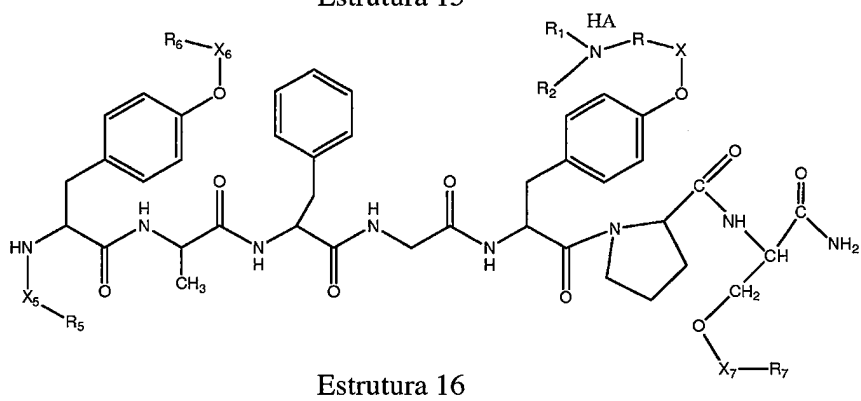
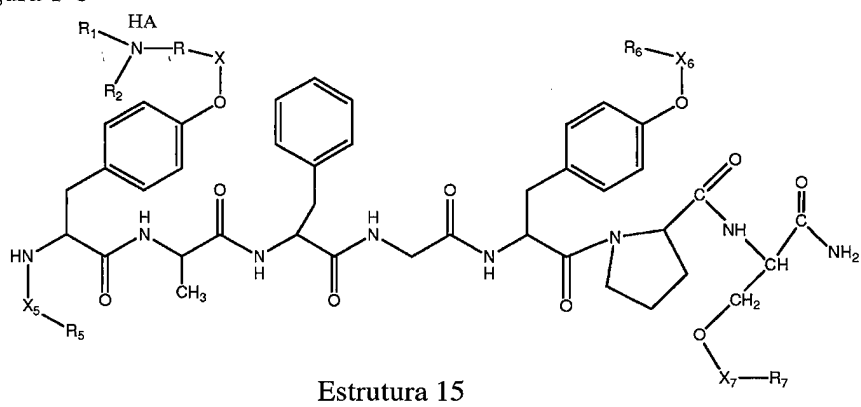
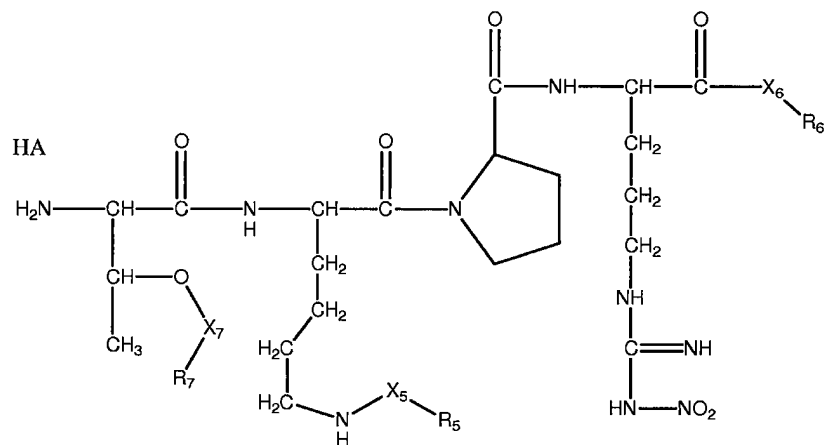
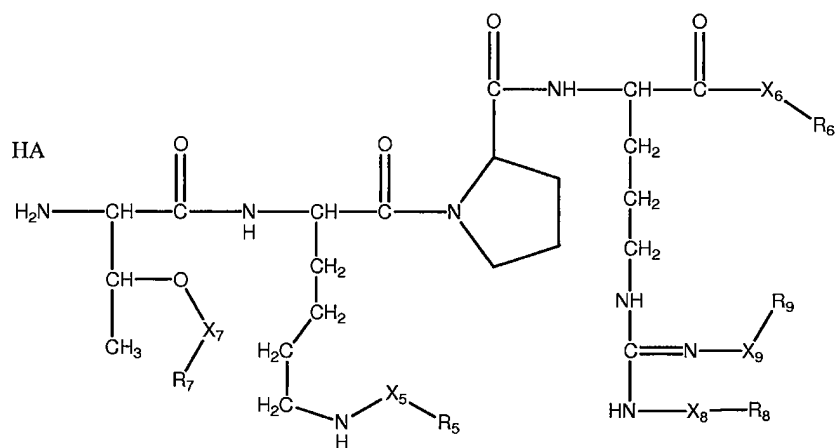


Figura 1-7

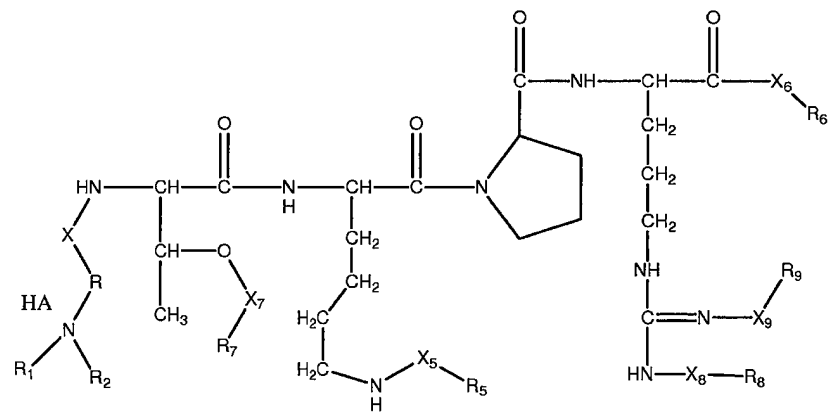


Estrutura 17

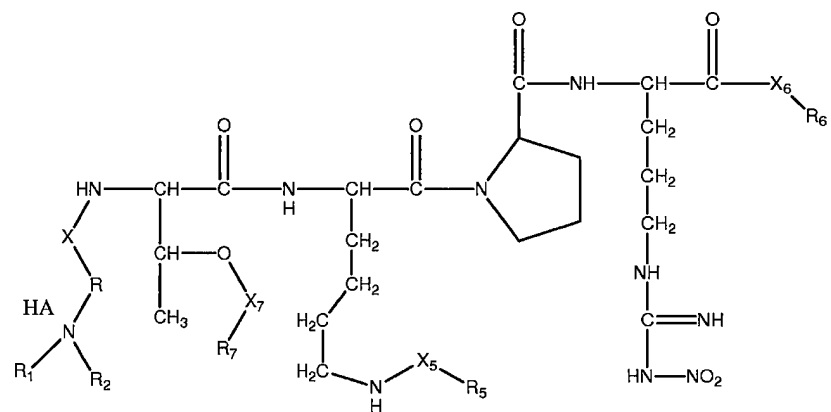


Estrutura 18

Figura 1-8

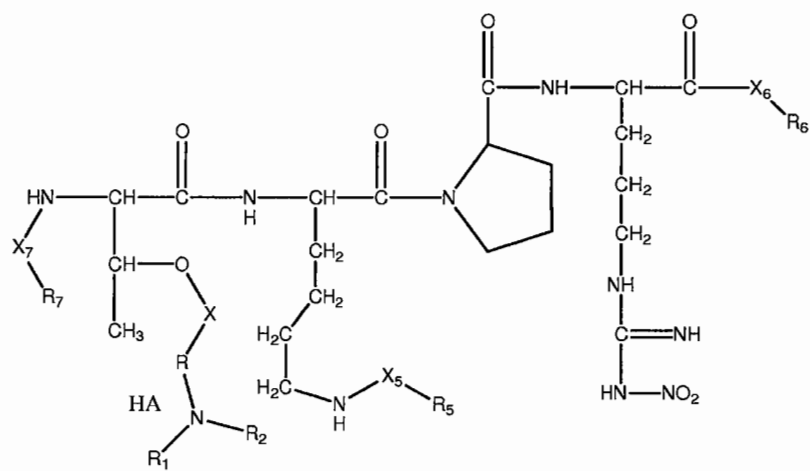


Estrutura 19

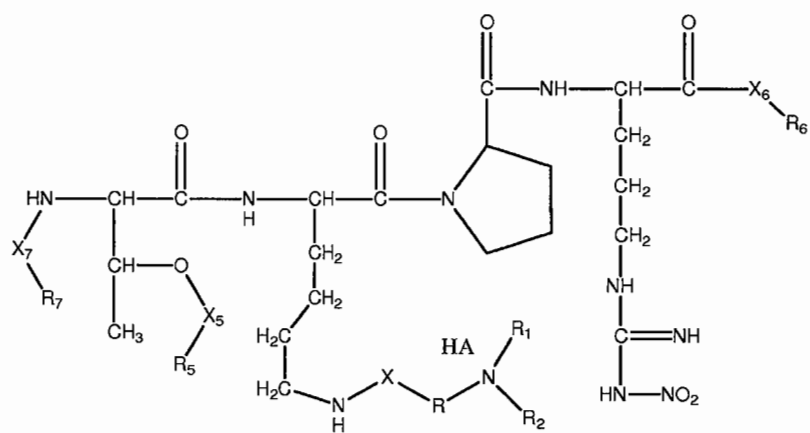


Estrutura 20

Figura 1-9

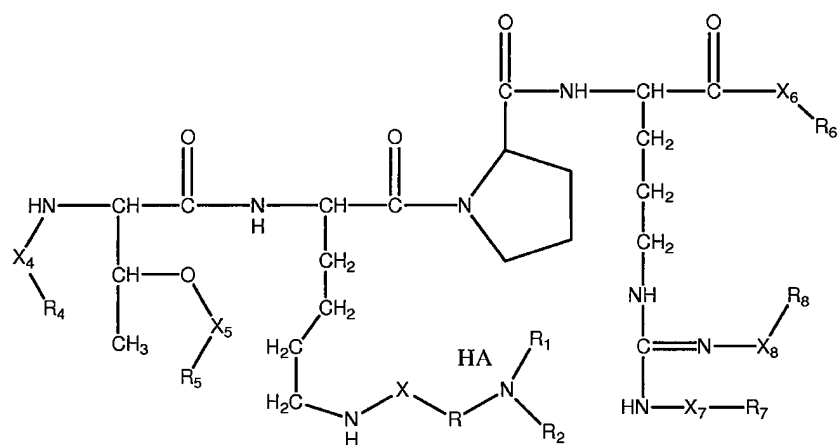


Estrutura 21

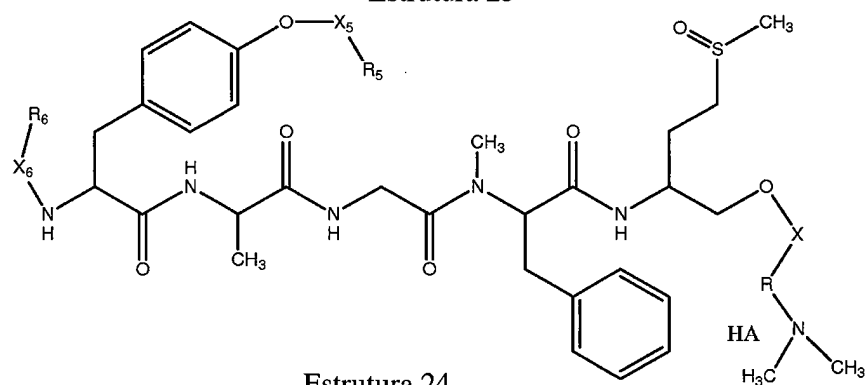


Estrutura 22

Figura 1-10

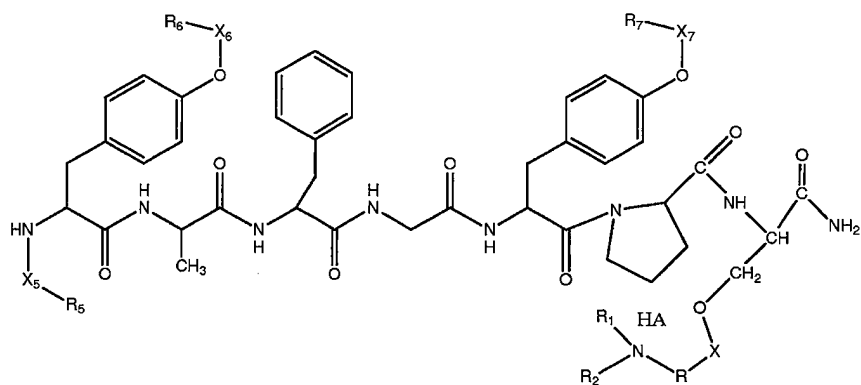


Estrutura 23

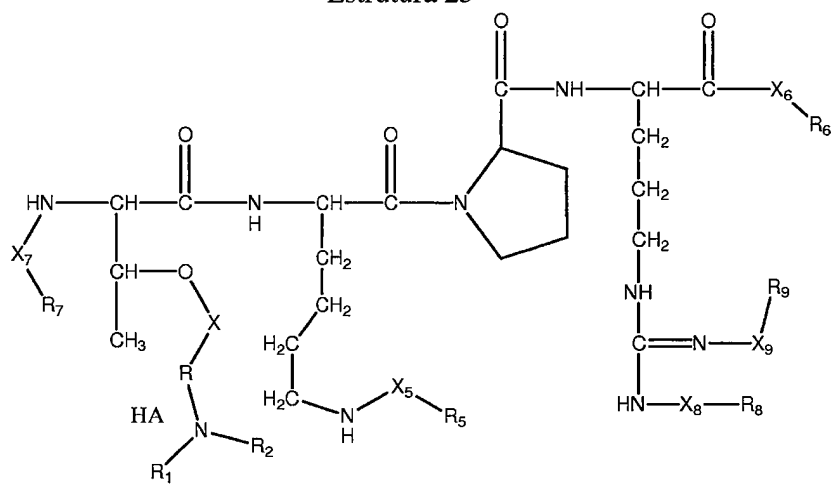


Estrutura 24

Figura 1-11

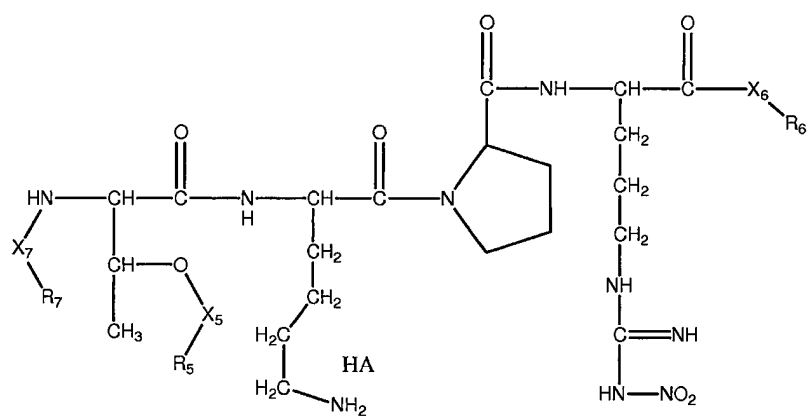


Estrutura 25

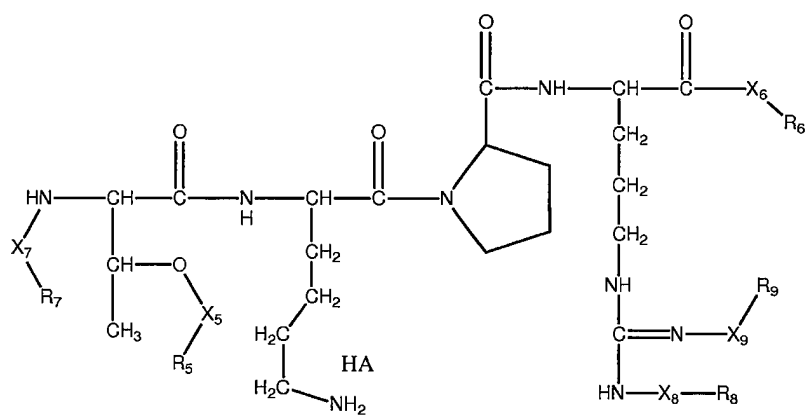


Estrutura 26

Figura 1-12

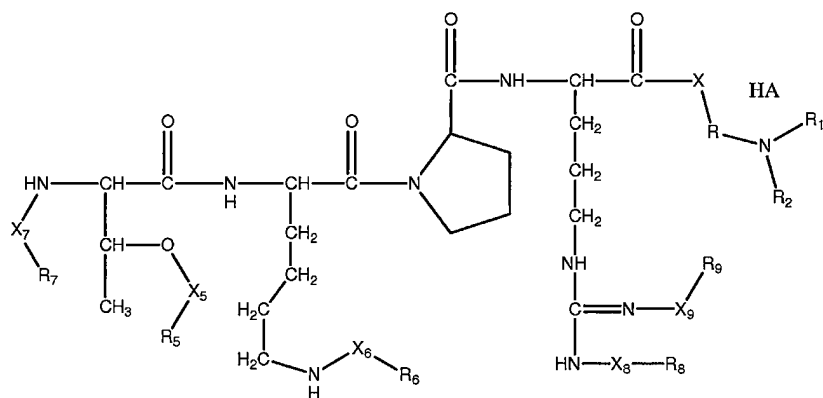


Estrutura 27

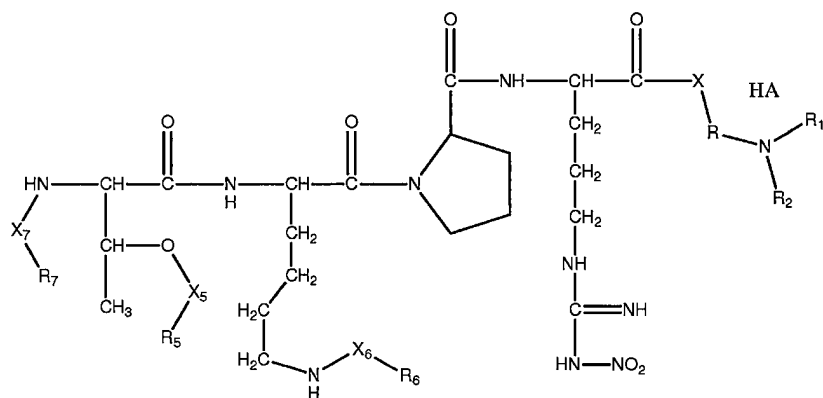


Estrutura 28

Figura 1-13

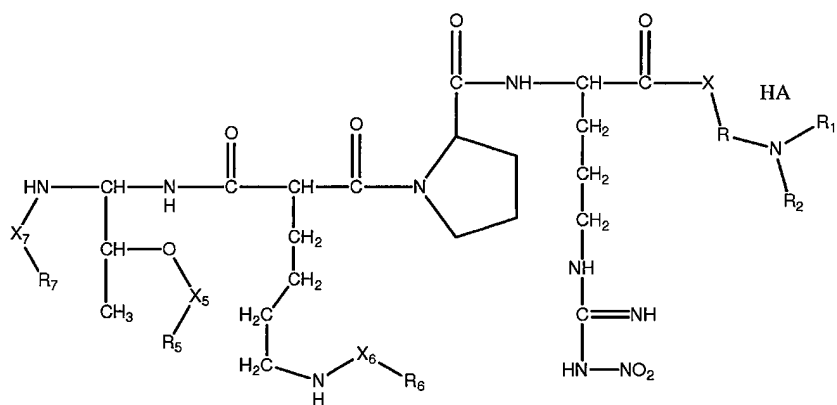


Estrutura 29

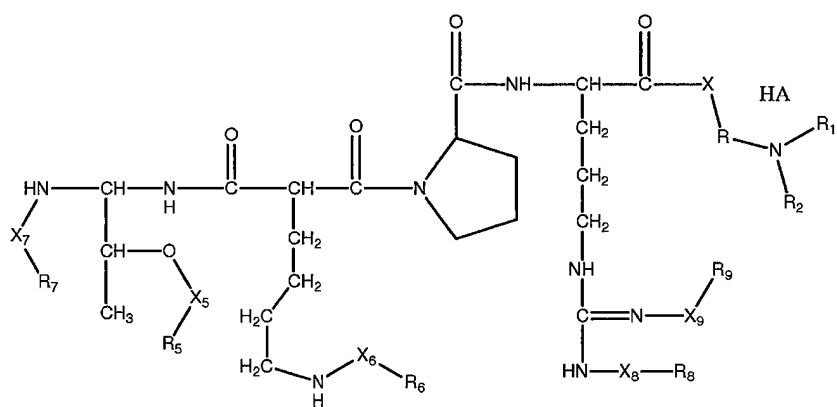


Estrutura 30

Figura 1-14

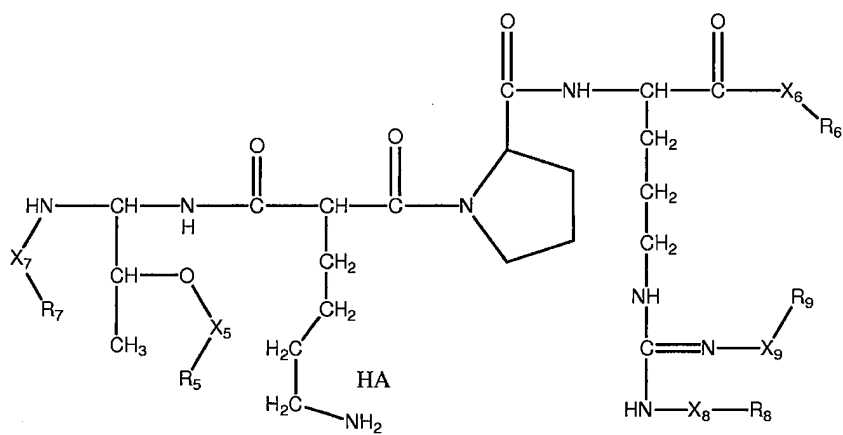


Estrutura 31

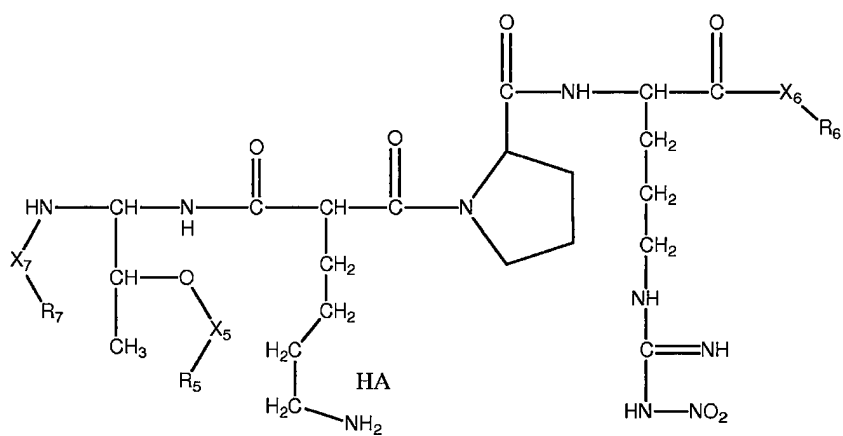


Estrutura 32

Figura 1-15

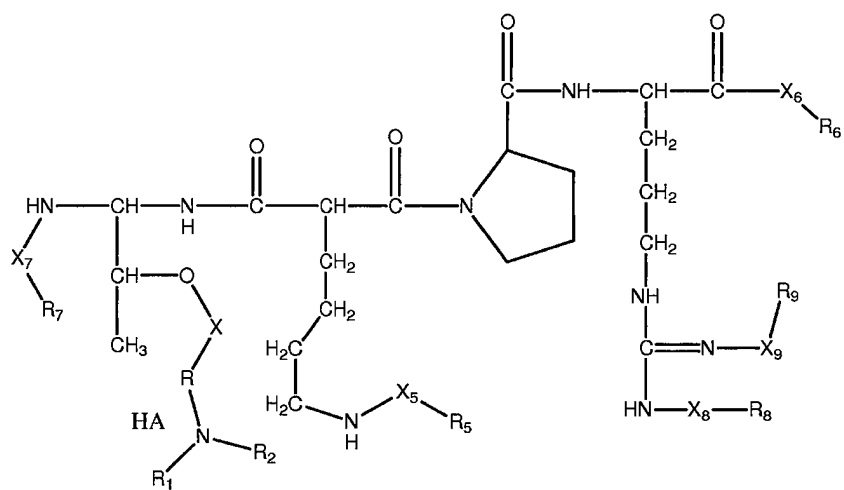


Estrutura 33

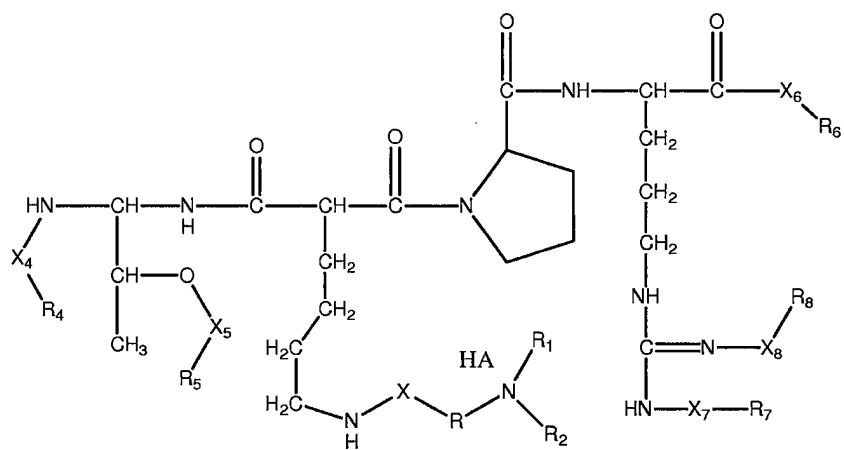


Estrutura 34

Figura 1-16

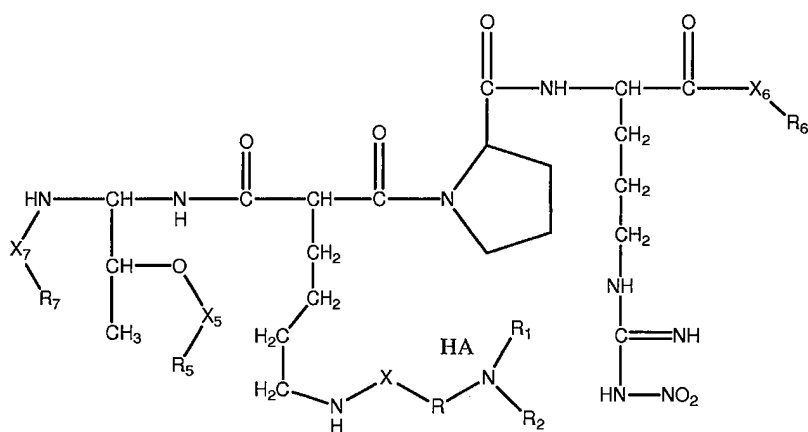


Estrutura 35

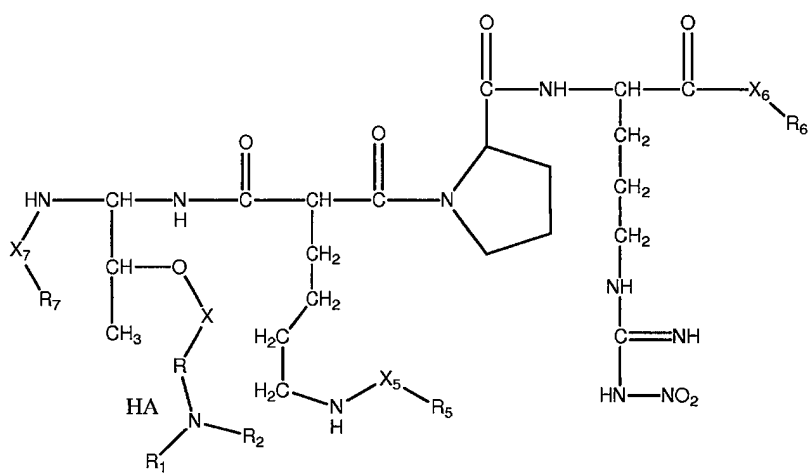


Estrutura 36

Figura 1-17

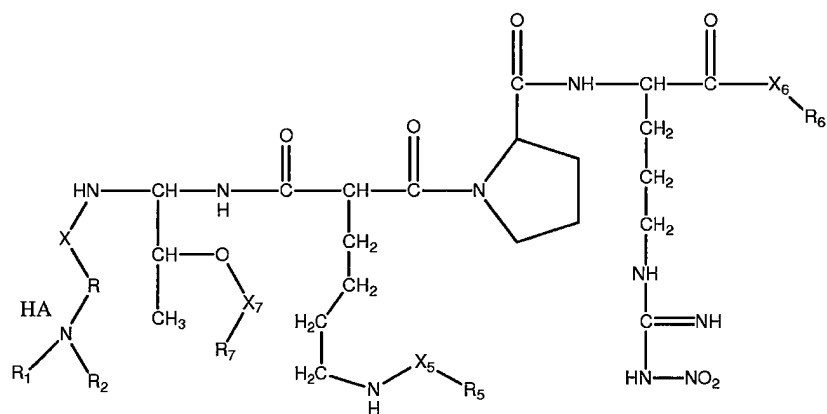


Estrutura 37

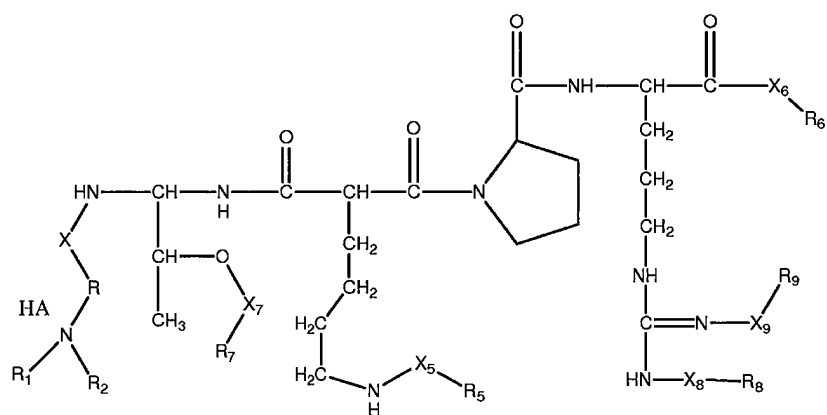


Estrutura 38

Figura 1-18

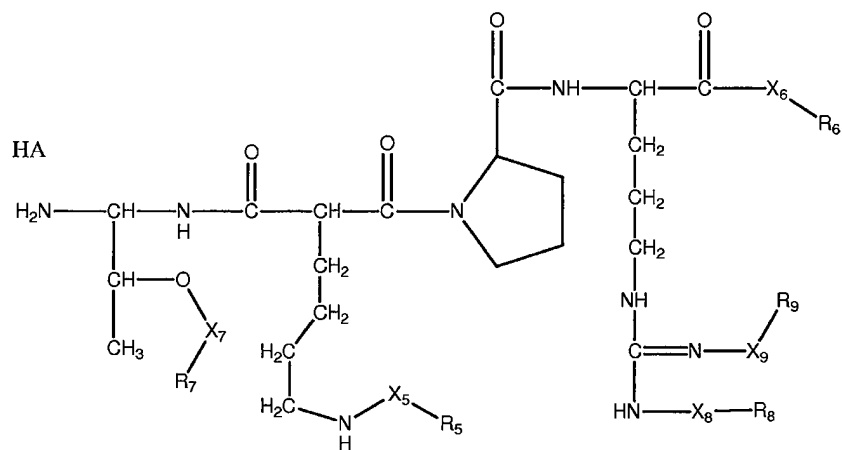


Estrutura 39

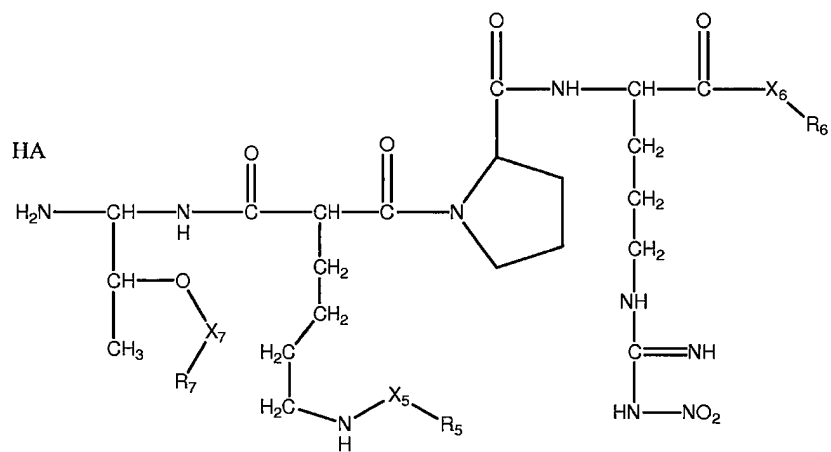


Estrutura 40

Figura 1-19

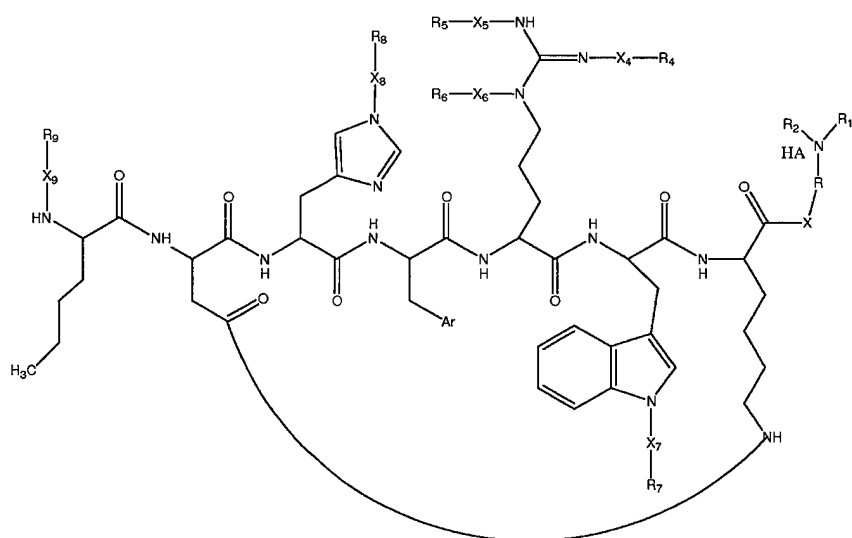


Estrutura 41

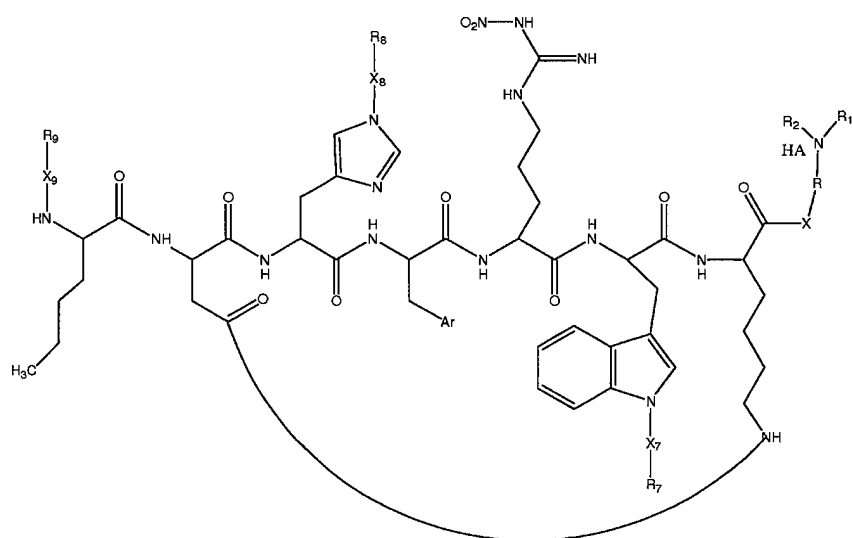


Estrutura 42

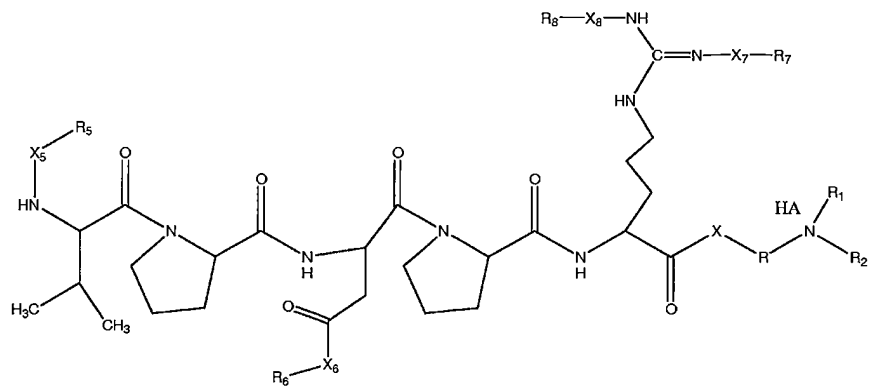
Figura 1-20



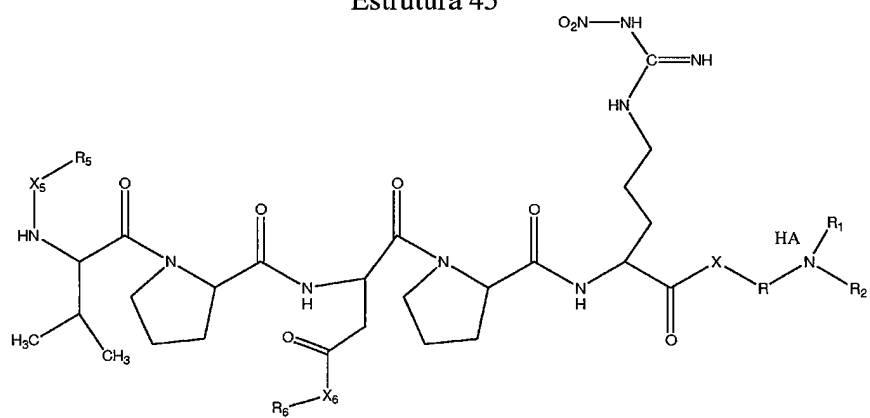
Estrutura 43



Estrutura 44

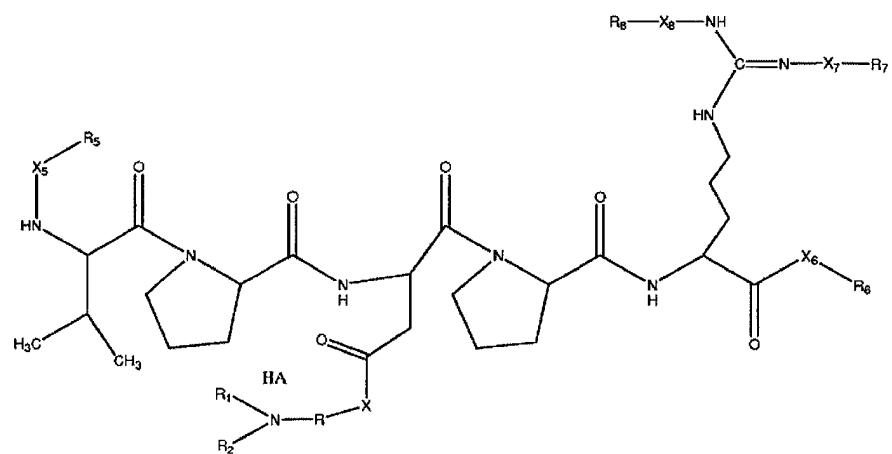


Estrutura 45

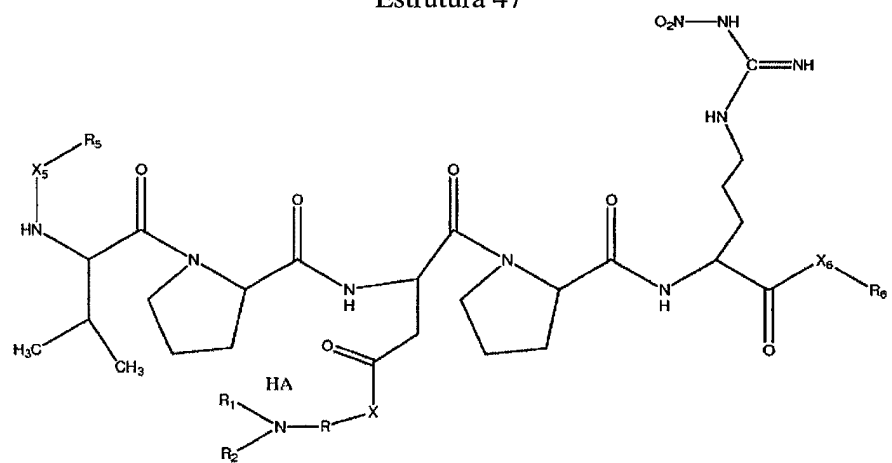


Estrutura 46

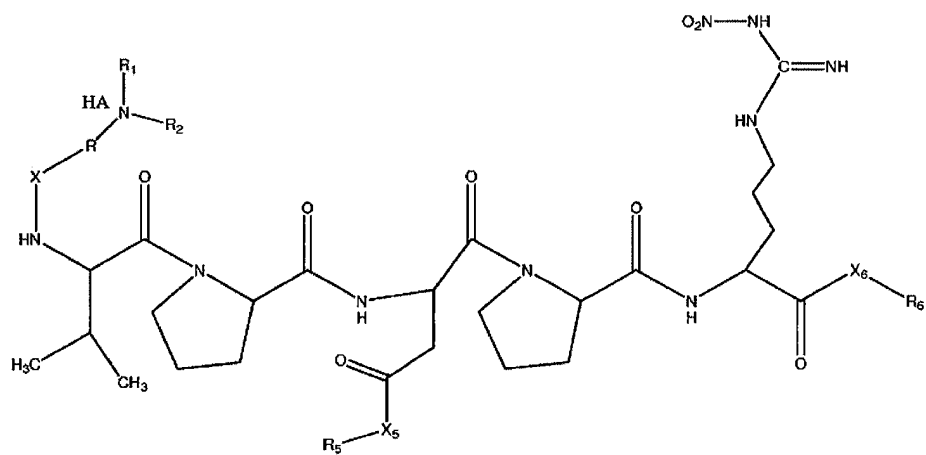
Figura 1-22



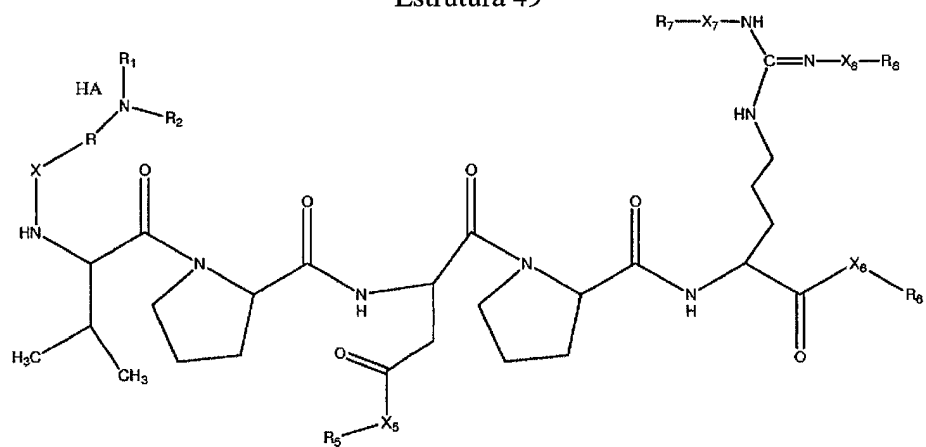
Estrutura 47



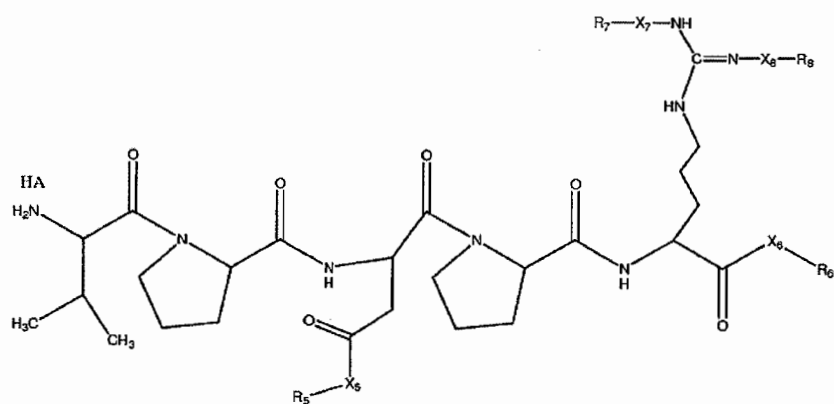
Estrutura 48



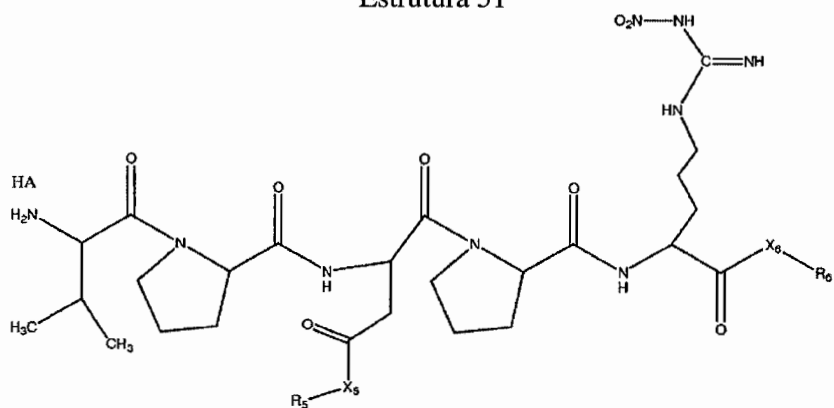
Estrutura 49



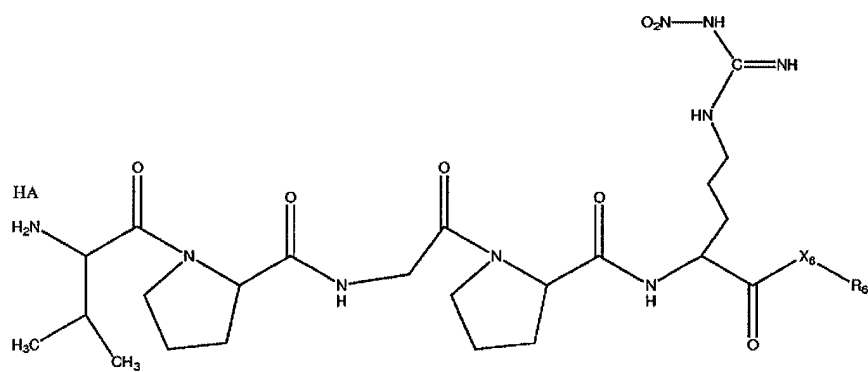
Estrutura 50



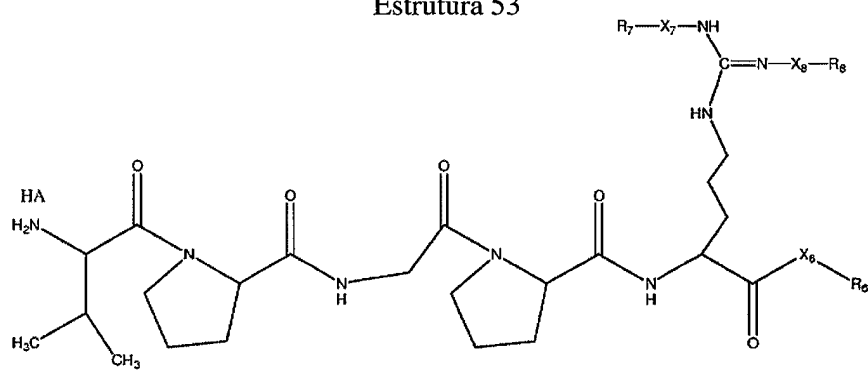
Estrutura 51



Estrutura 52

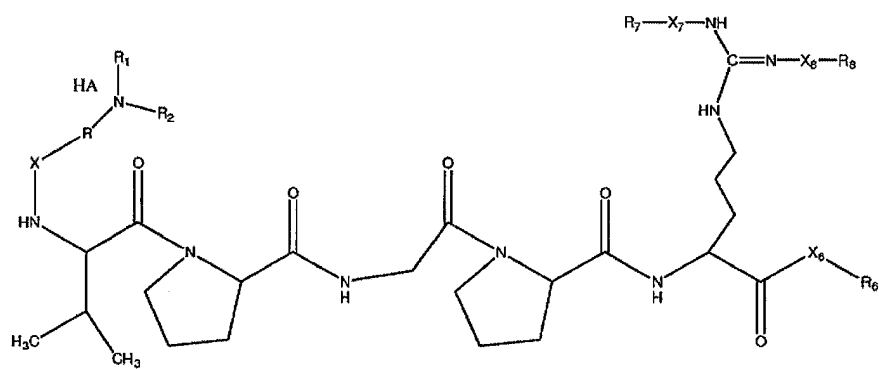


Estrutura 53

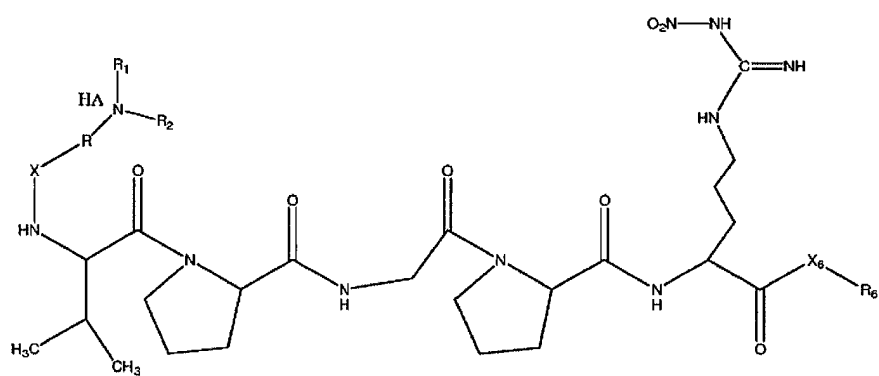


Estrutura 54

Figura 1-26

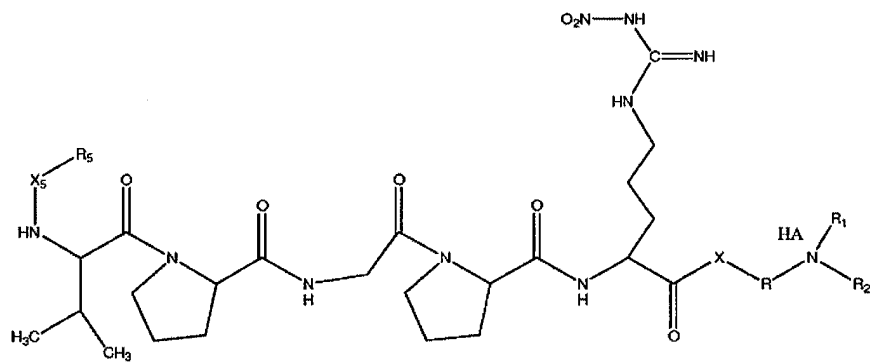


Estrutura 55

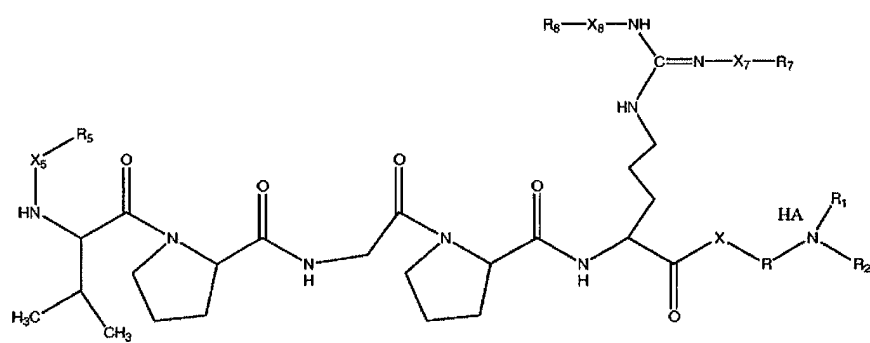


Estrutura 56

Figura 1-27

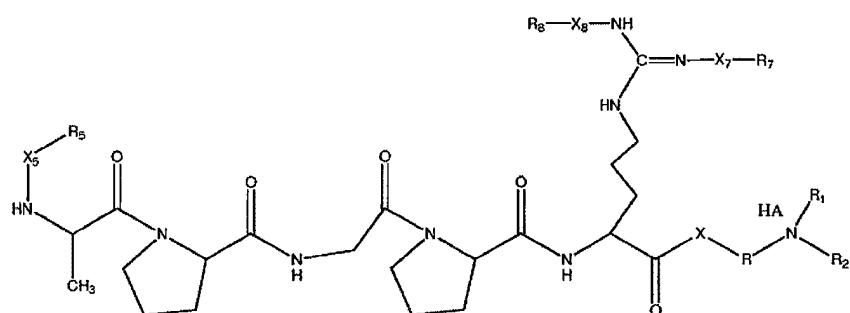


Estrutura 57

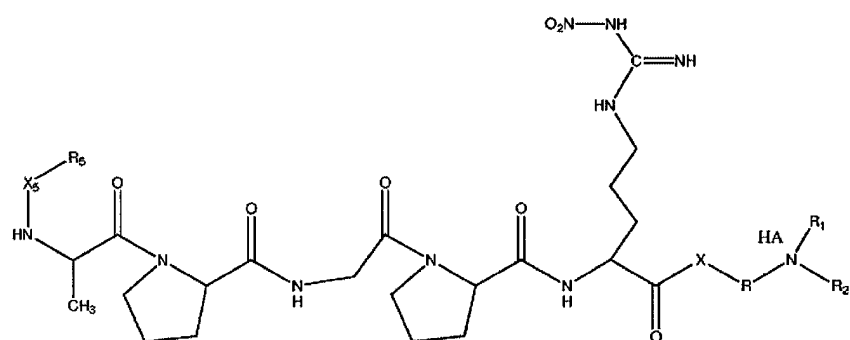


Estrutura 58

Figura 1-28

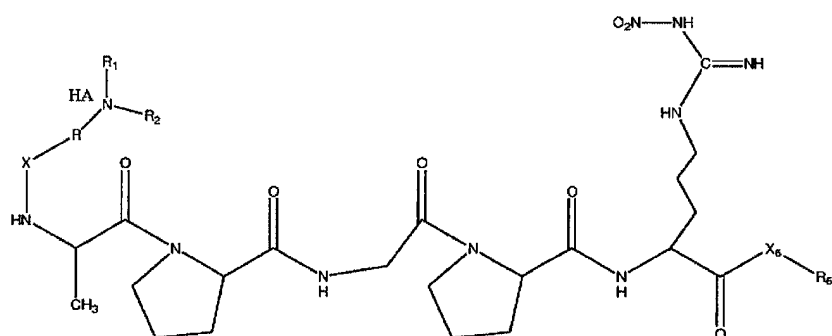


Estrutura 59

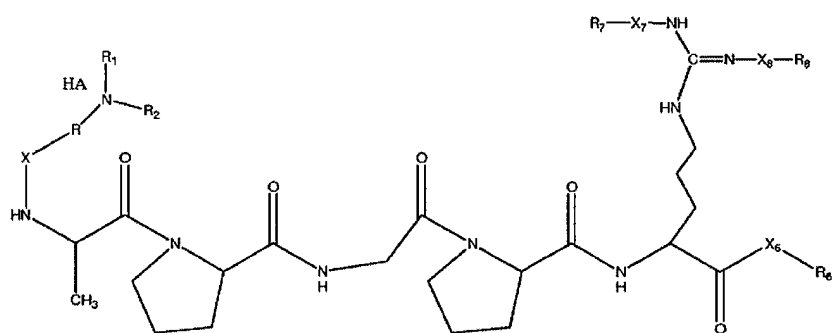


Estrutura 60

Figura 1-29

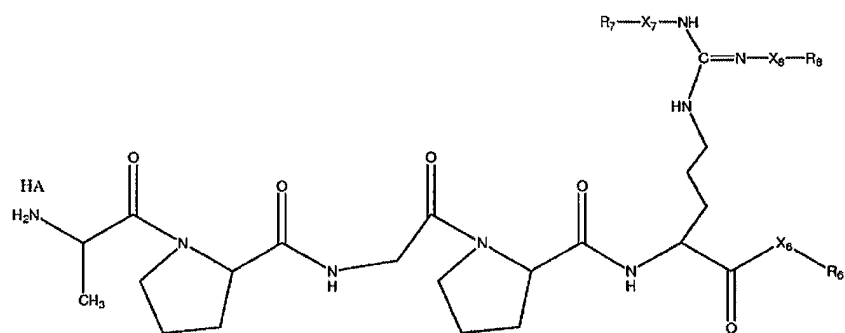


Estrutura 61

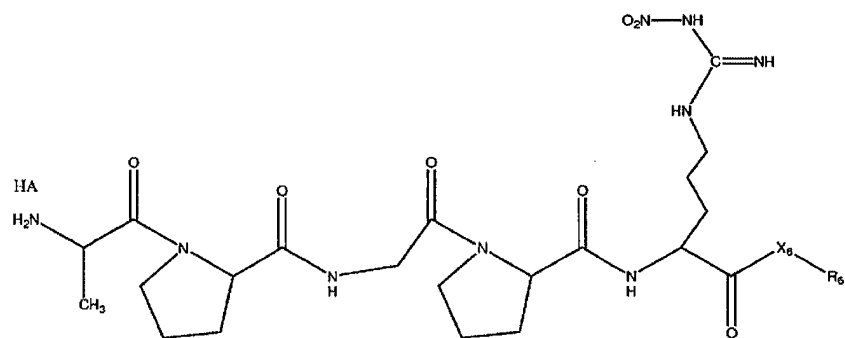


Estrutura 62

Figura 1-30

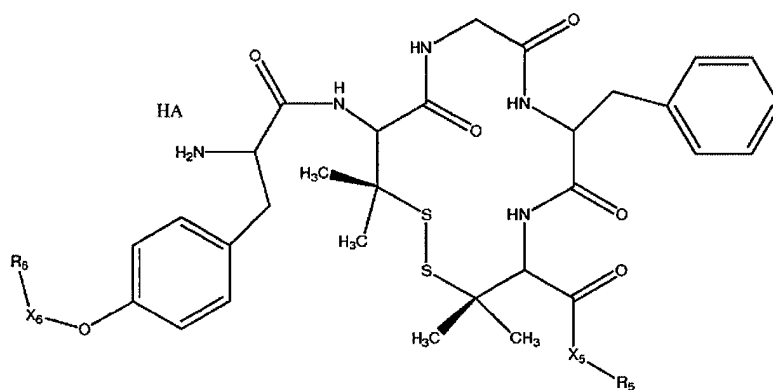


Estrutura 63

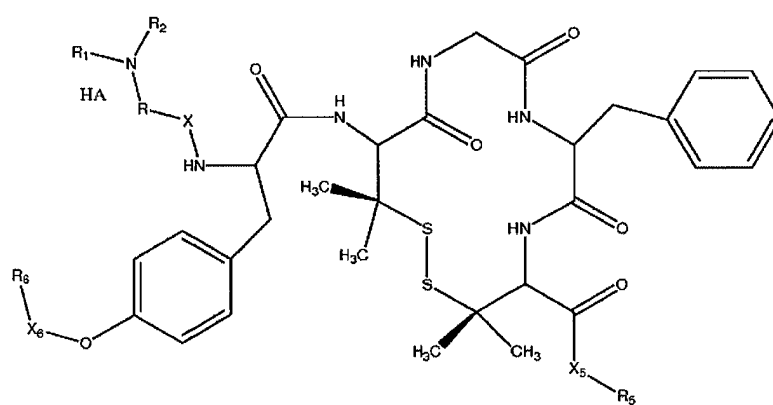


Estrutura 64

Figura 1-31

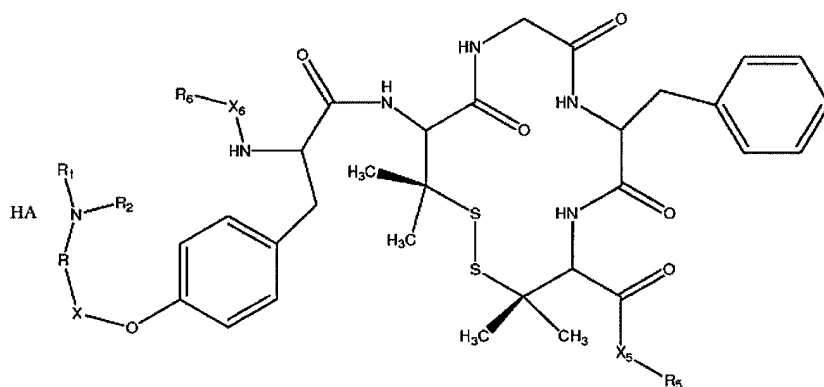


Estrutura 65

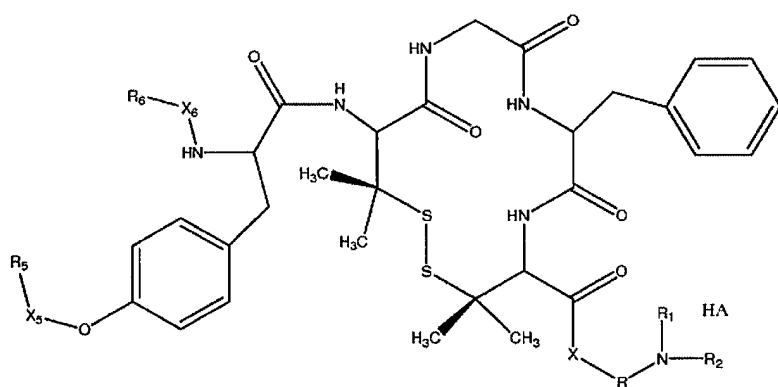


Estrutura 66

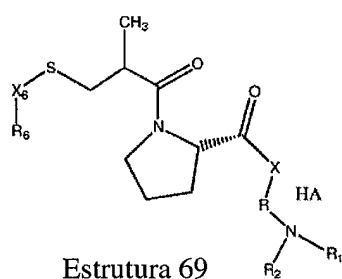
Figura 1-32



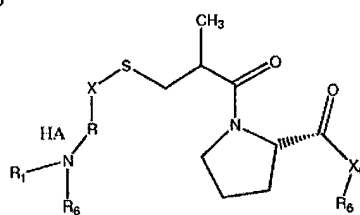
Estrutura 67



Estrutura 68

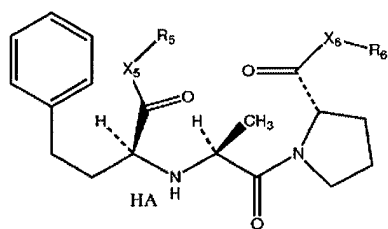


Estrutura 69

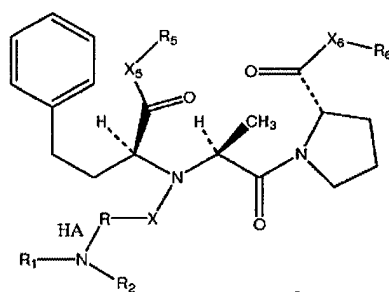


Estrutura 70

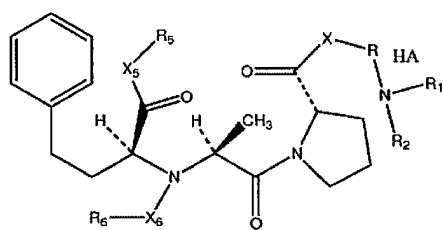
Figura 1-33



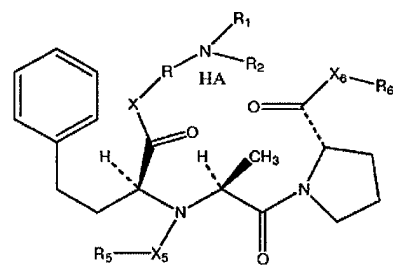
Estrutura 71



Estrutura 72

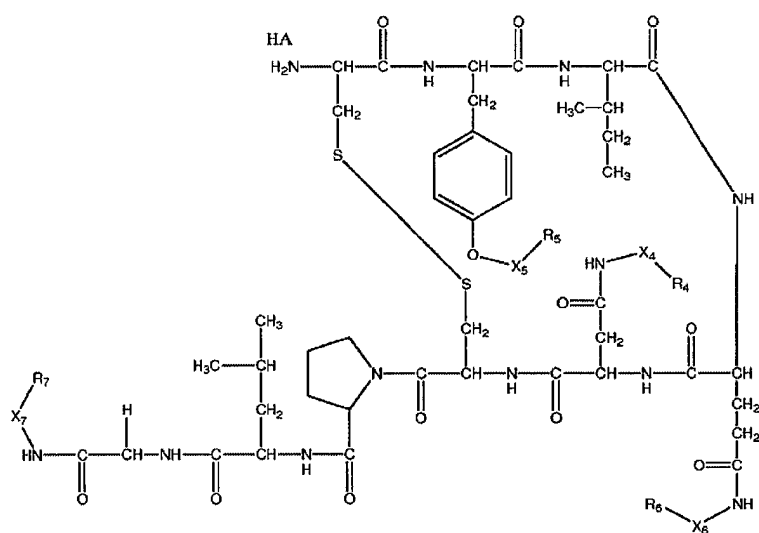


Estrutura 73

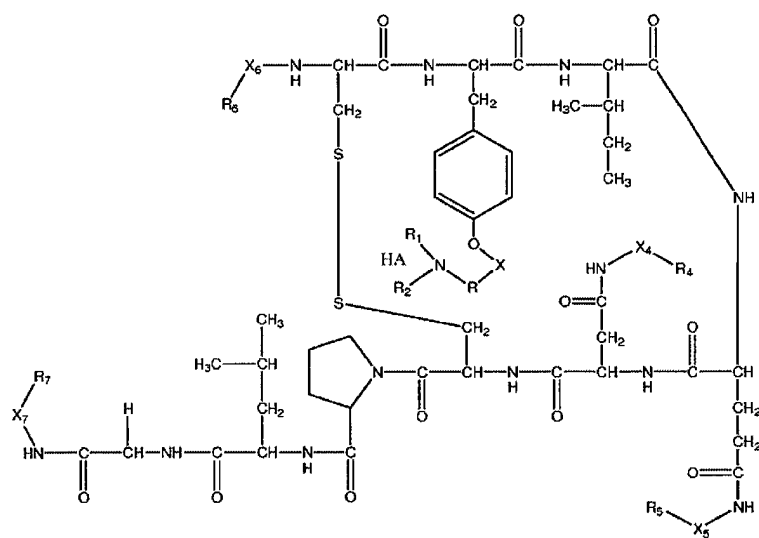


Estrutura 74

Figura 1-34

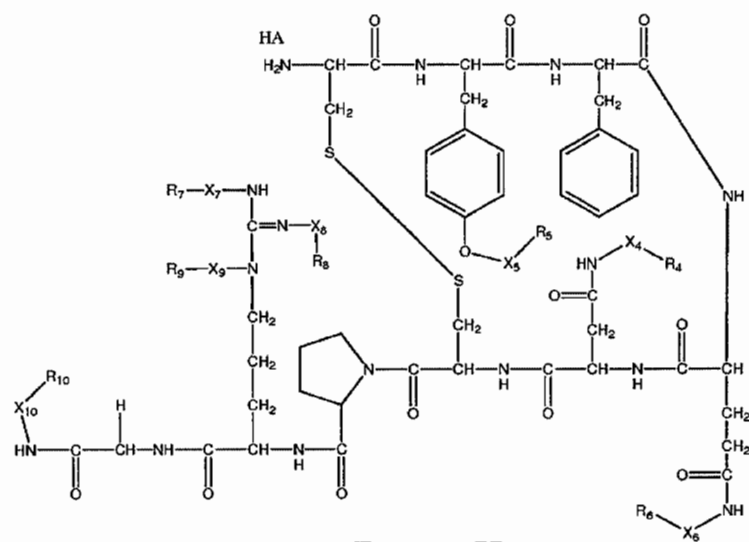


Estrutura 75

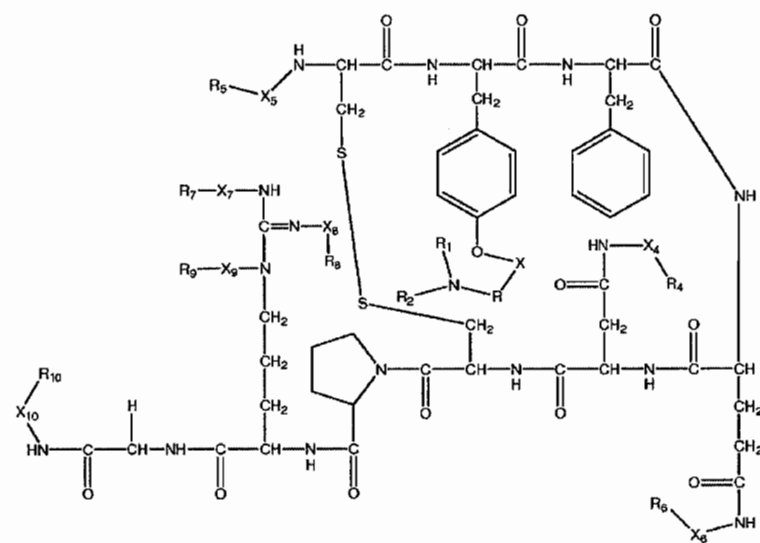


Estrutura 76

Figura 1-35

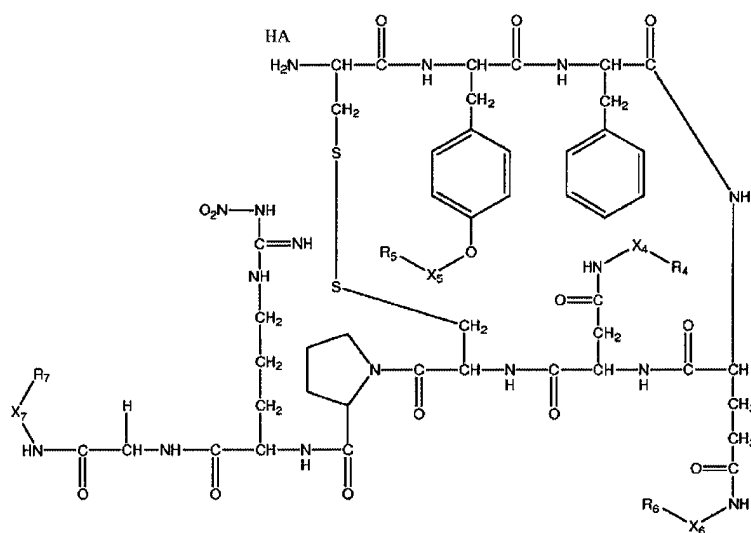


Estrutura 77

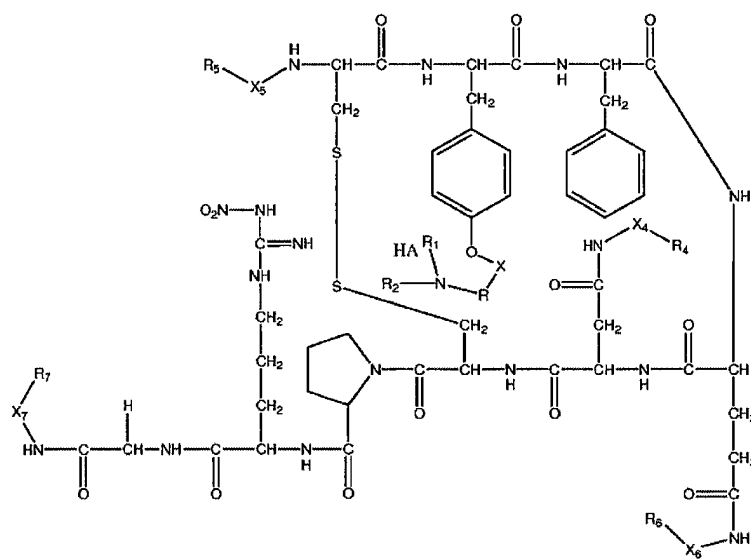


Estrutura 78

Figura 1-36

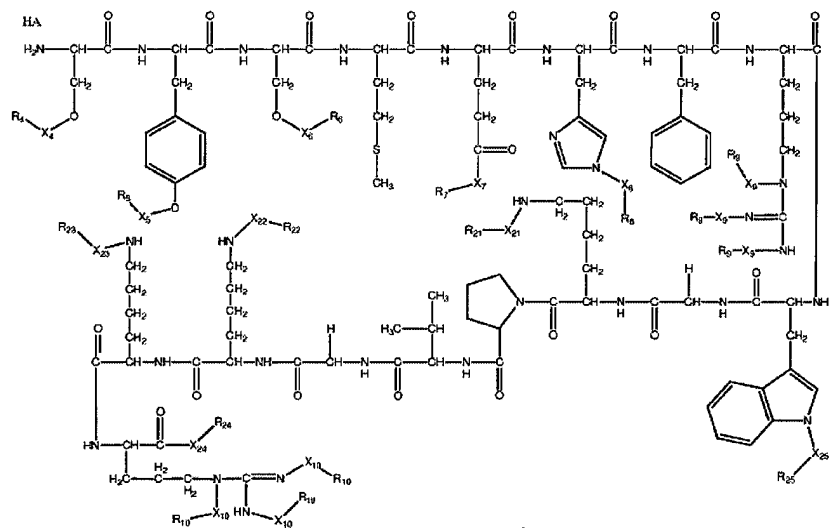


Estrutura 79



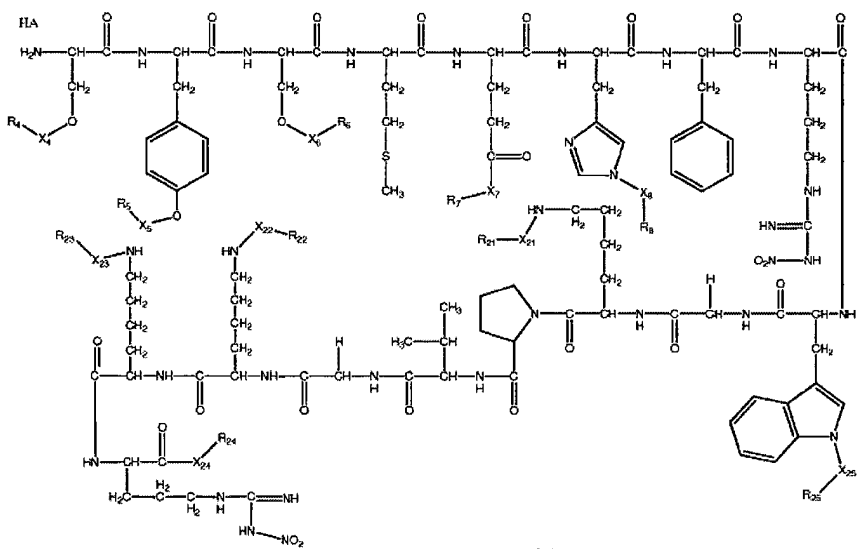
Estrutura 80

Figura 1-37



Estrutura 81

Figura 1-38



Estrutura 82

Figura 1-39

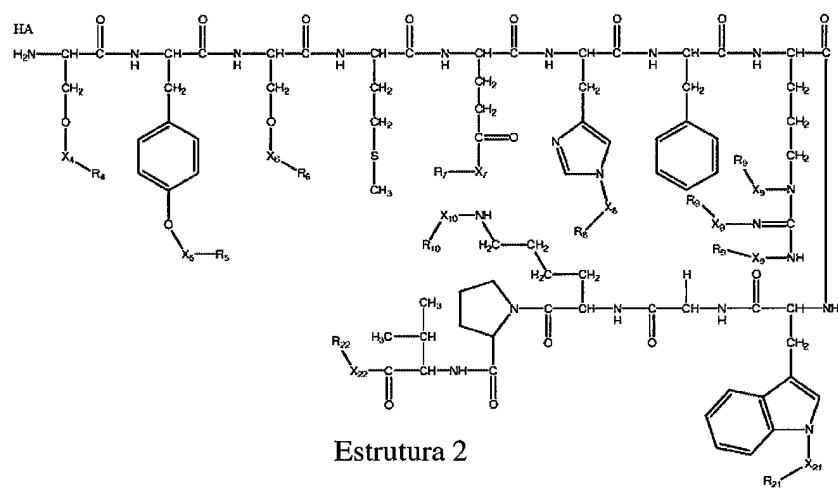


Figura 1-40

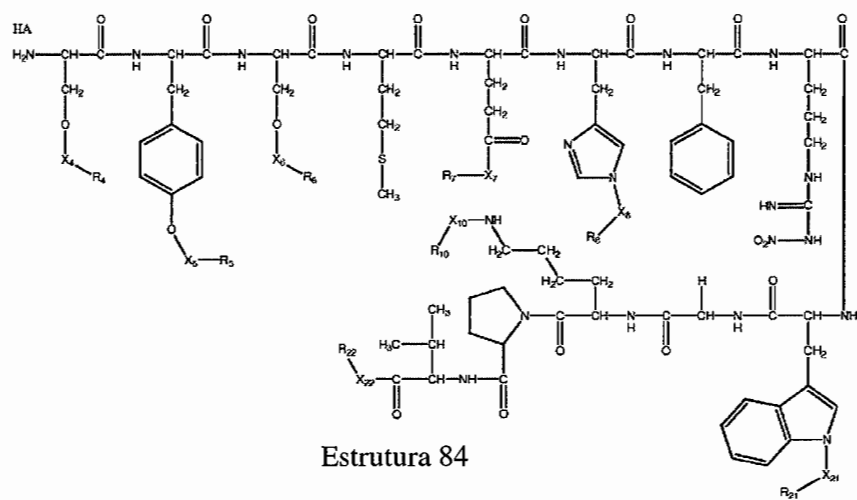


Figura 1-41

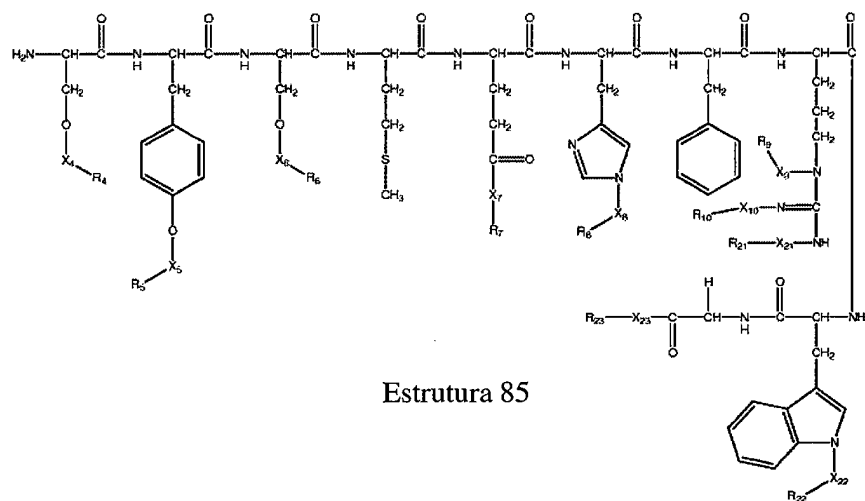


Figura 1-42

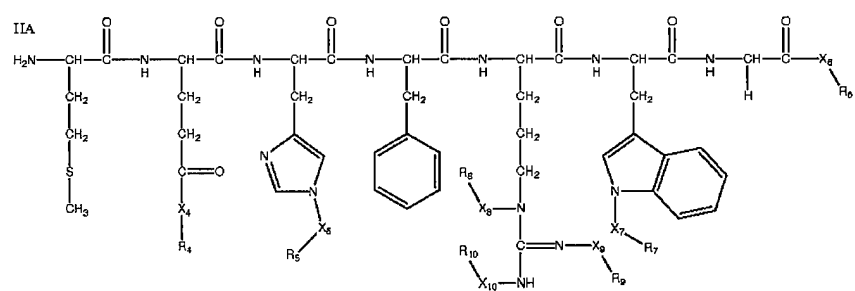
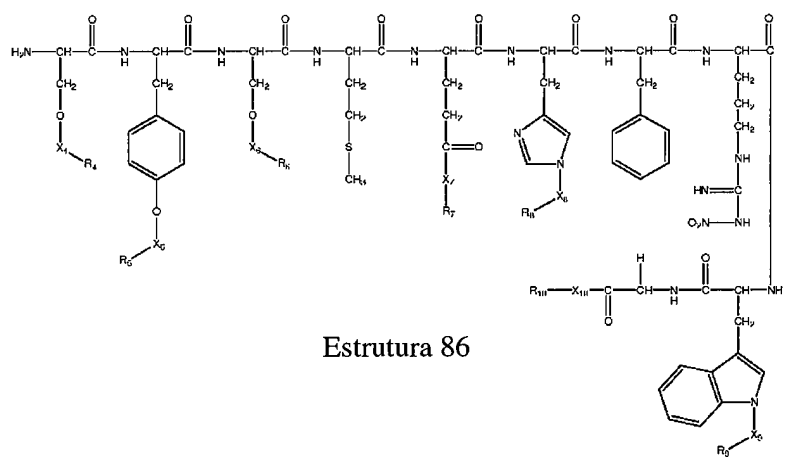
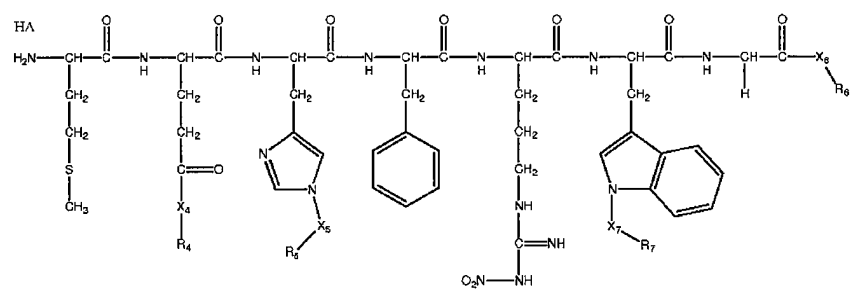
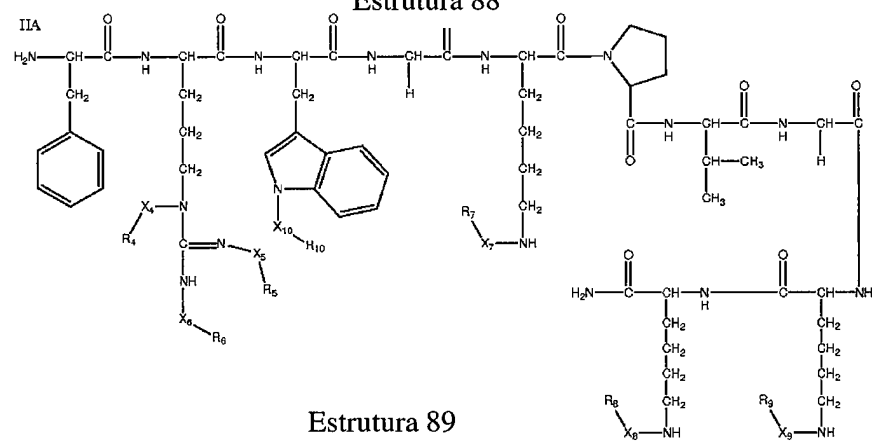


Figura 1-43



Estrutura 88



Estrutura 89

Figura 1-44



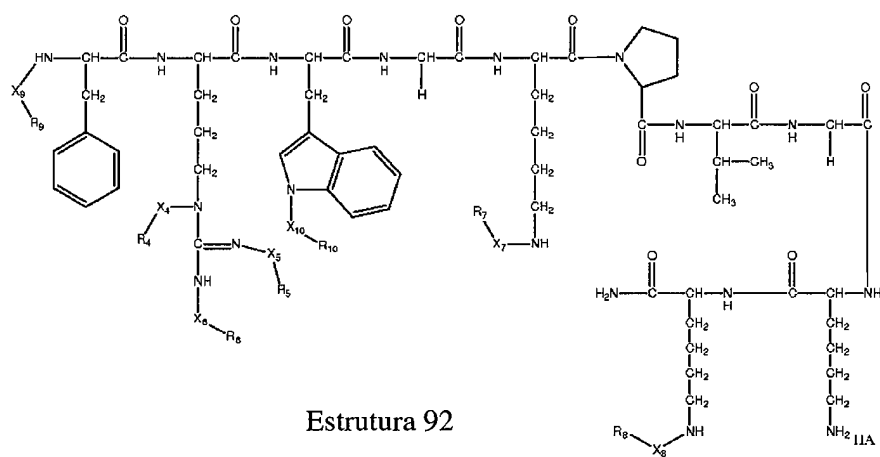
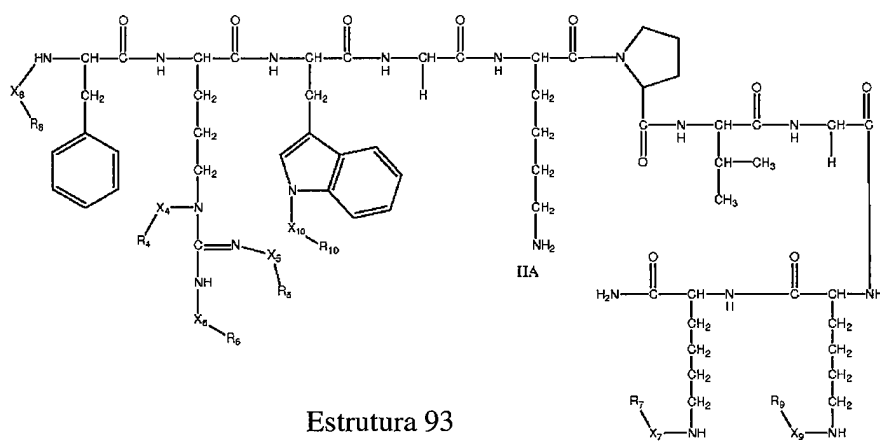
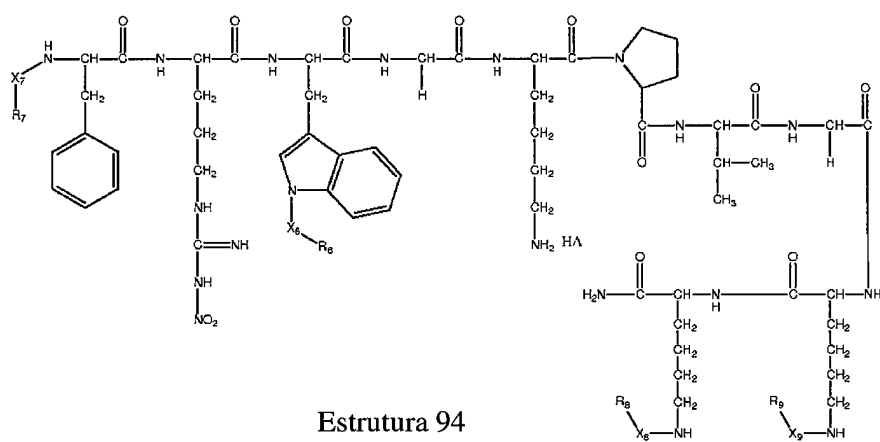


Figura 1-46

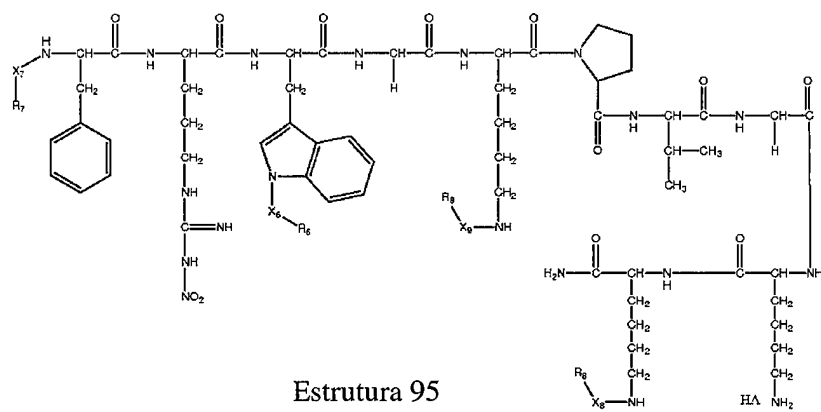


Estrutura 93

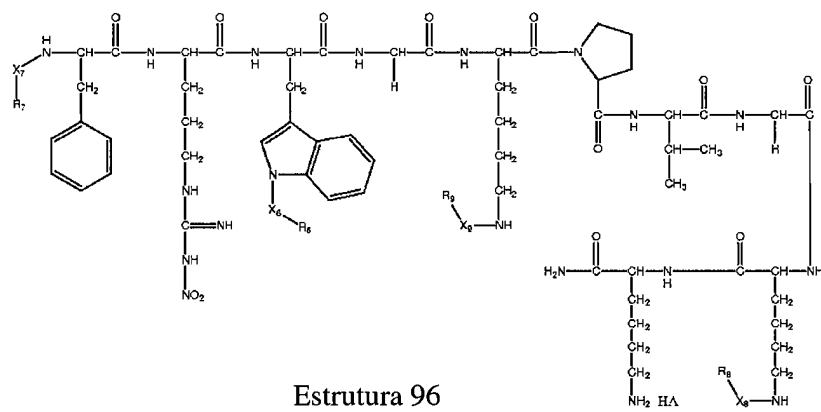


Estrutura 94

Figura 1-47



Estrutura 95



Estrutura 96

Figura 1-48

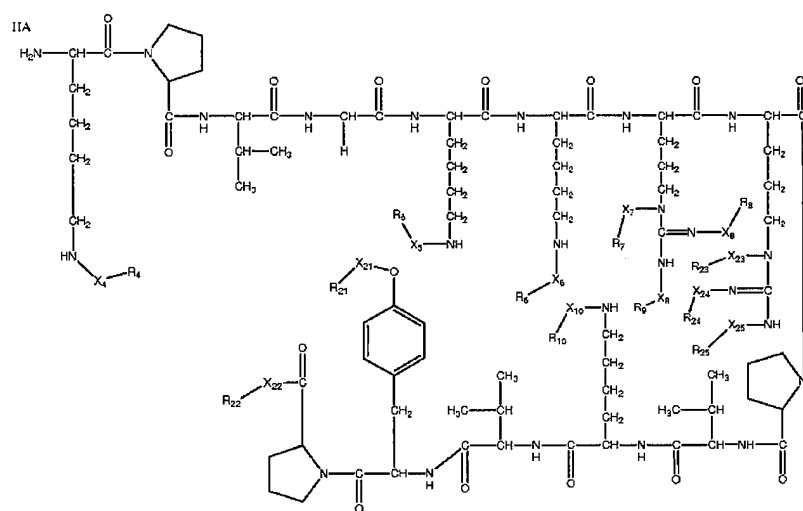


Figura 1-49

Estrutura 97

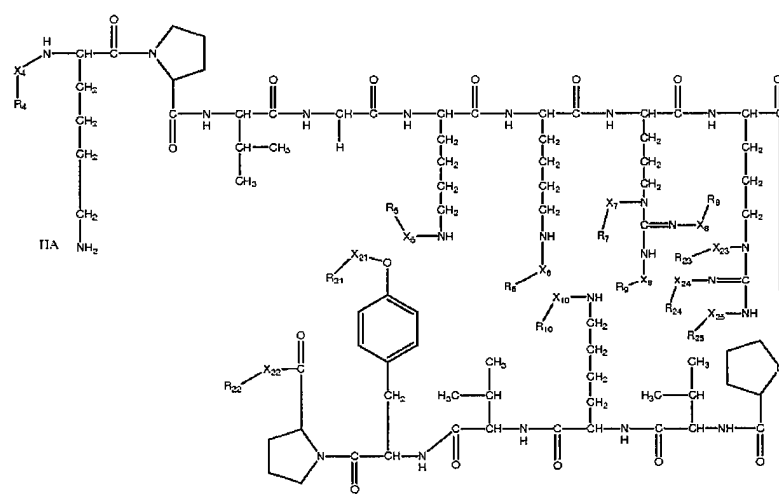
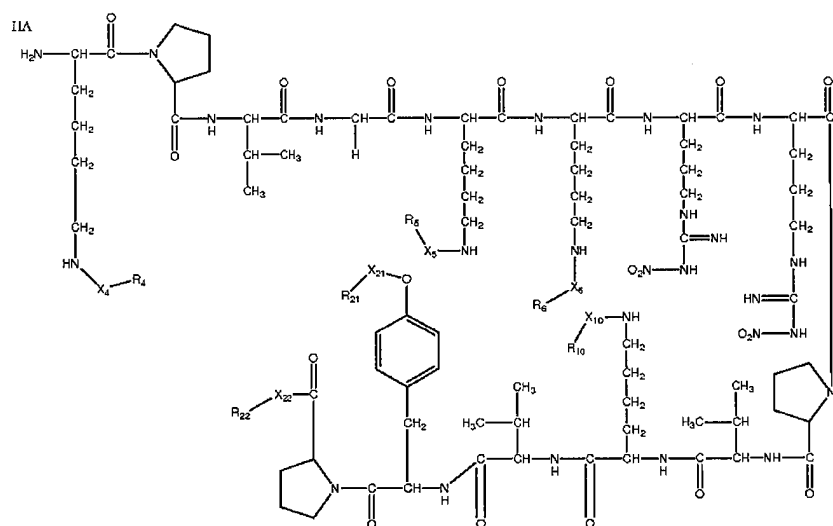


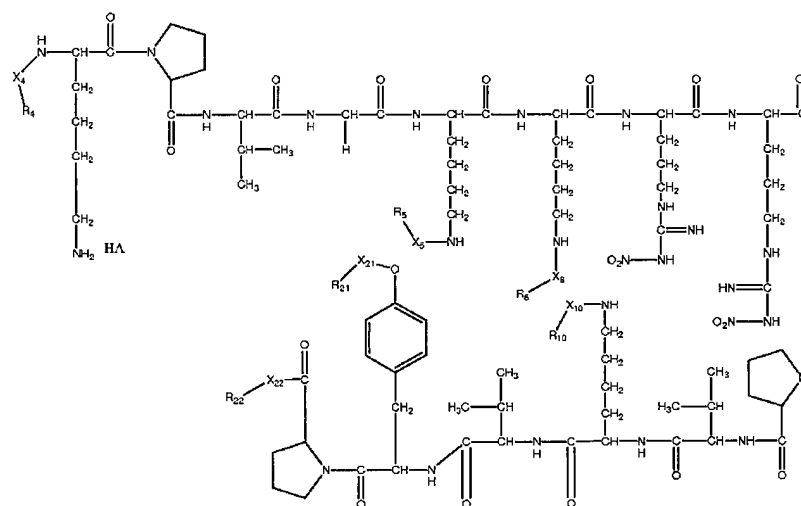
Figura 1-50

Estrutura 98



Estrutura 99

Figura 1-51



Estrutura 100

Figura 1-52



4

Figura 1-53

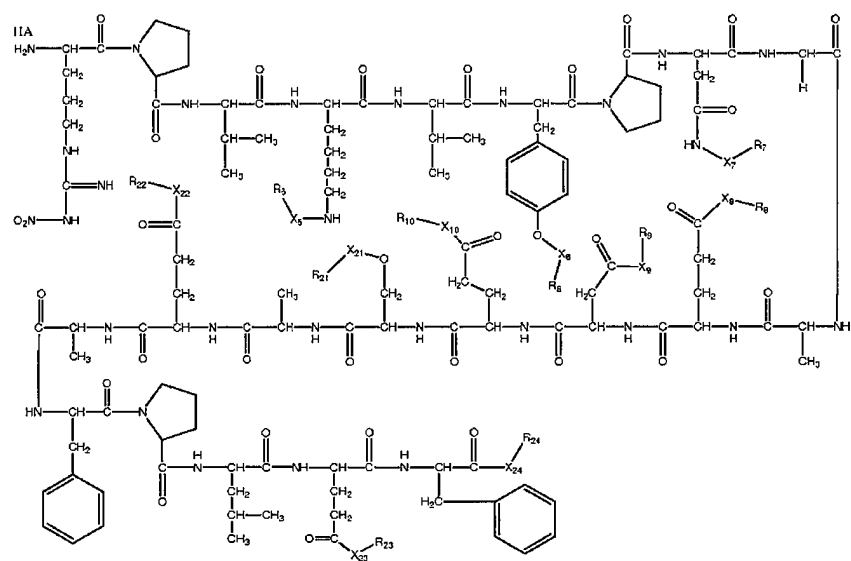
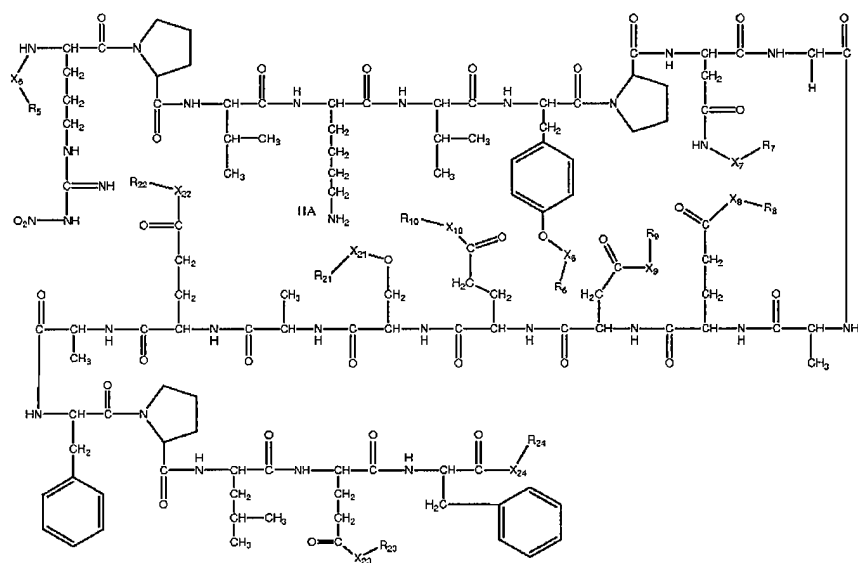


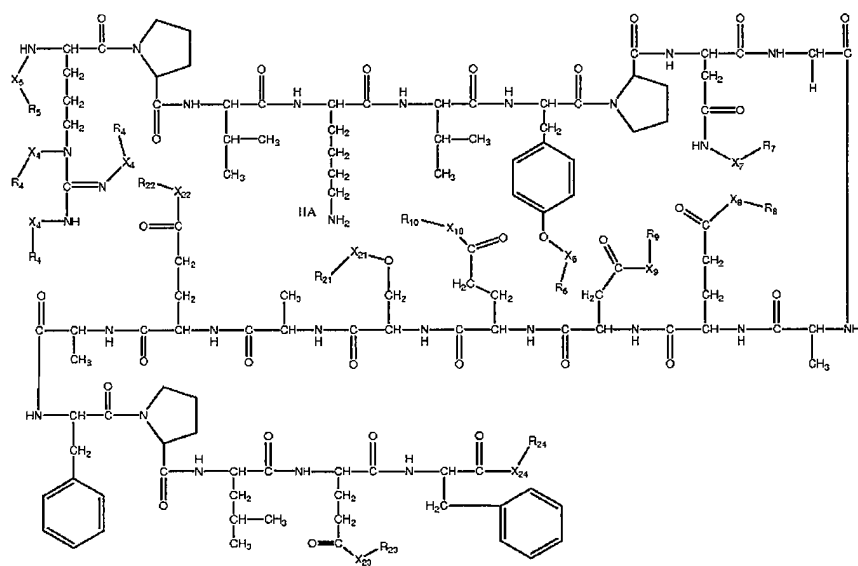
Figura 1-54

Estrutura 102

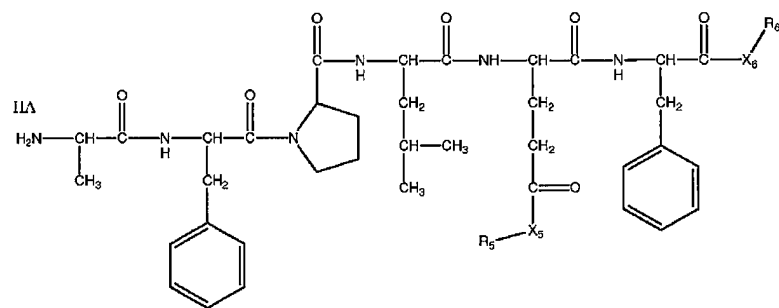


Estrutura 103

Figura 1-55



Estrutura 104



Estrutura 105

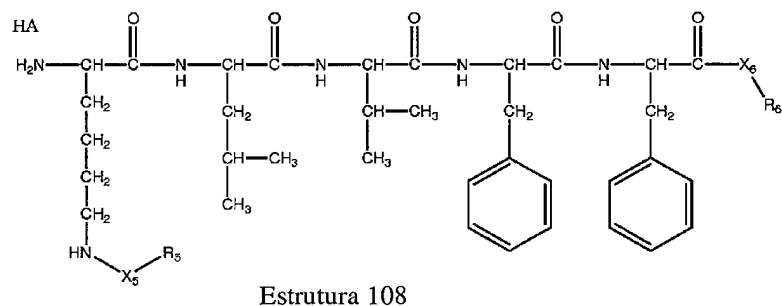
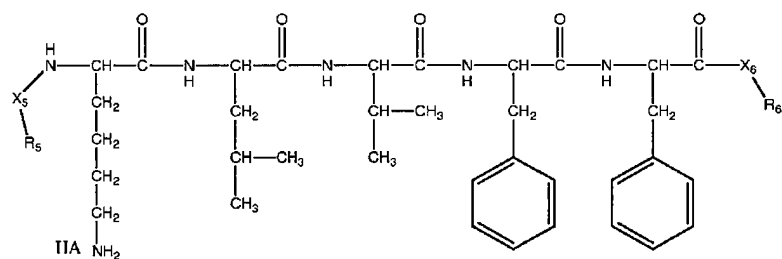
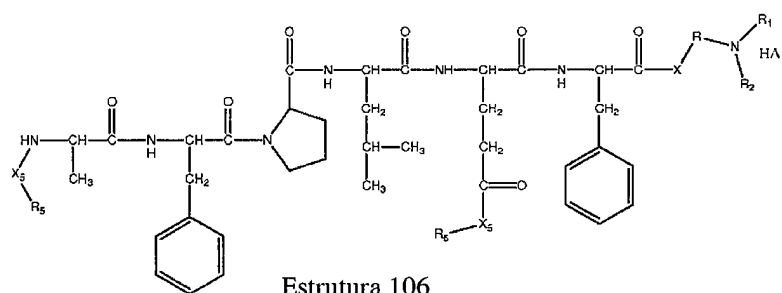
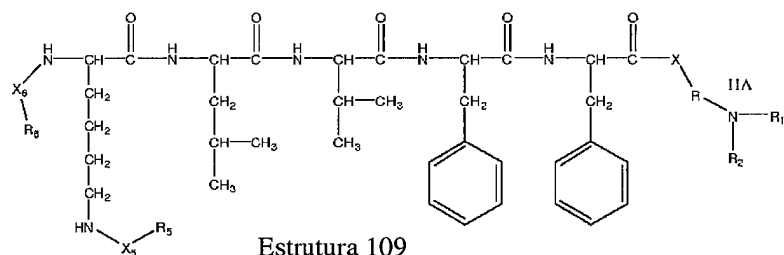
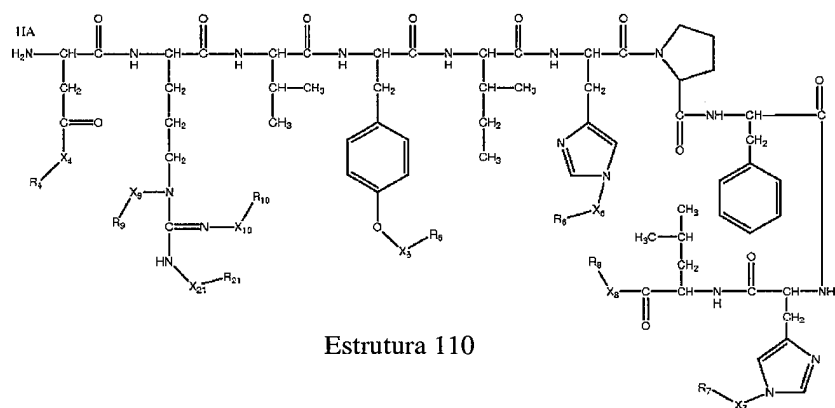


Figura 1-57



Estrutura 109



Estrutura 110

Figura 1-58

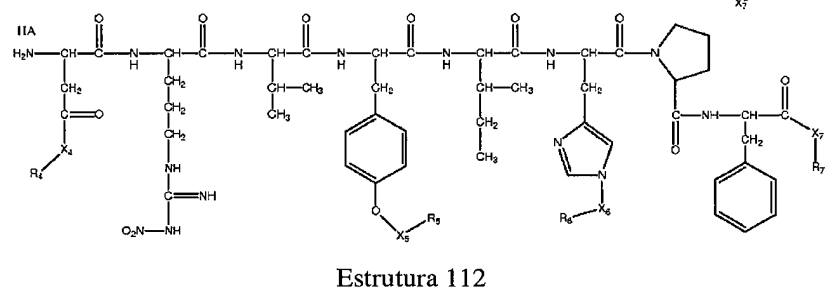
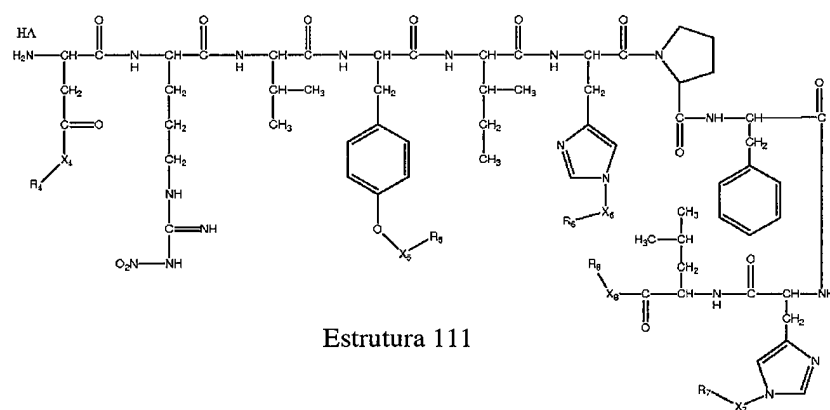
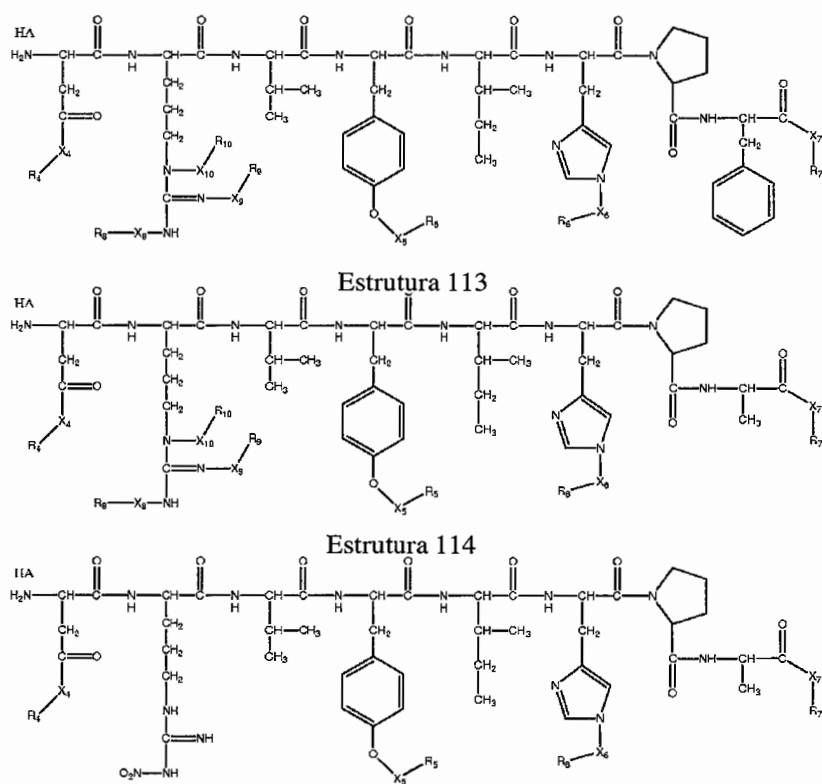
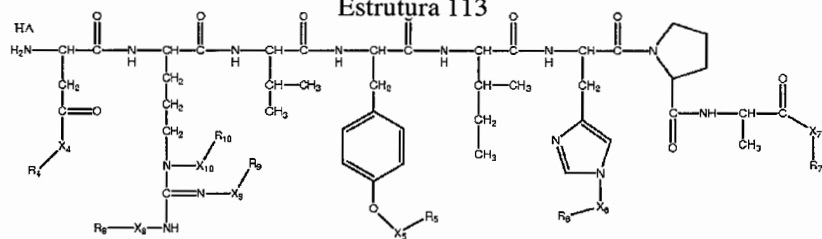


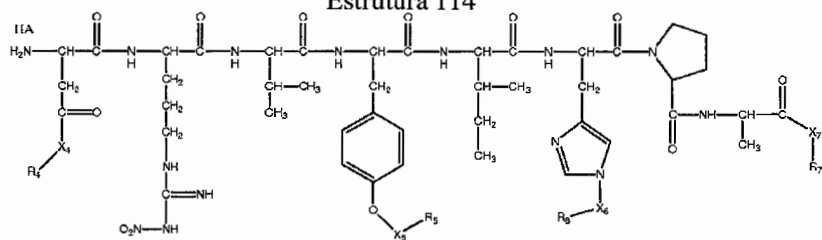
Figura 1-59



Estrutura 113

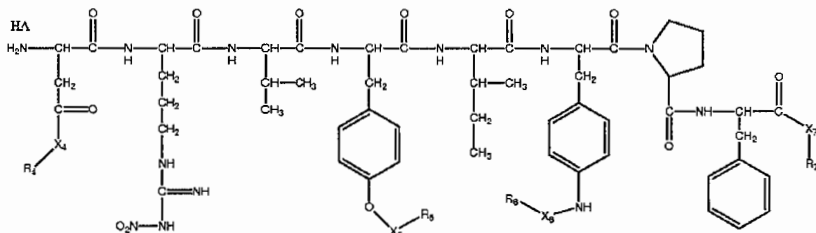


Estrutura 114

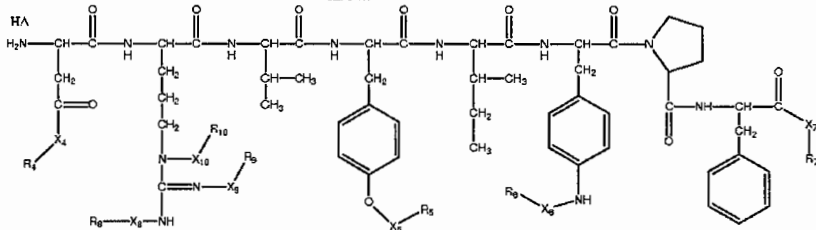


Estrutura 115

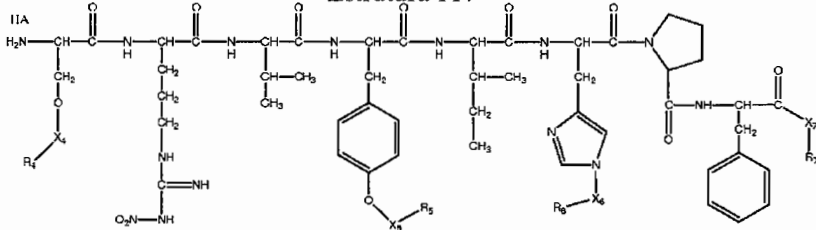
Figura 1-60



Estrutura 116

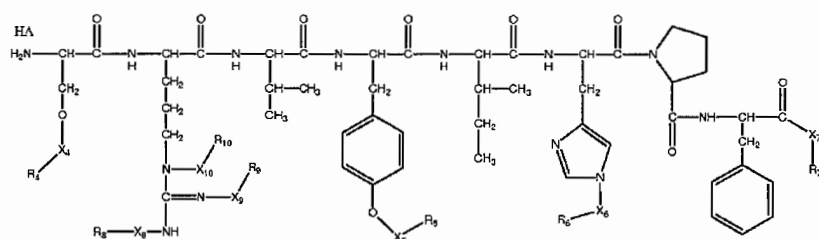


Estrutura 117

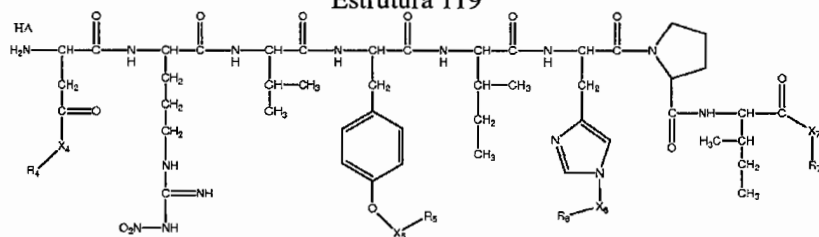


Estrutura 118

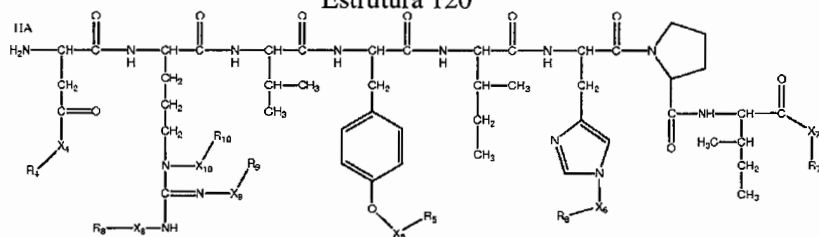
Figura 1-61



Estrutura 119

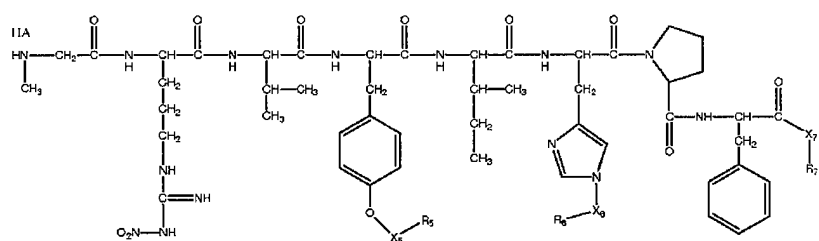


Estrutura 120

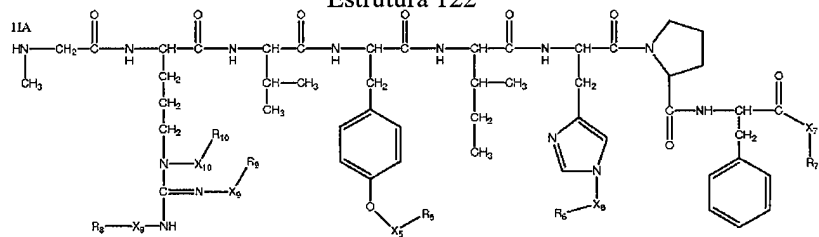


Estrutura 121

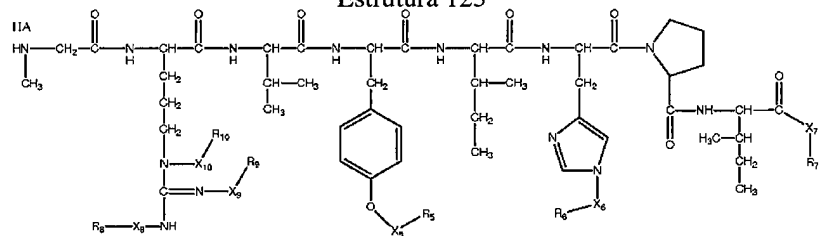
Figura 1-62



Estrutura 122



Estrutura 123



Estrutura 124

Figura 1-63

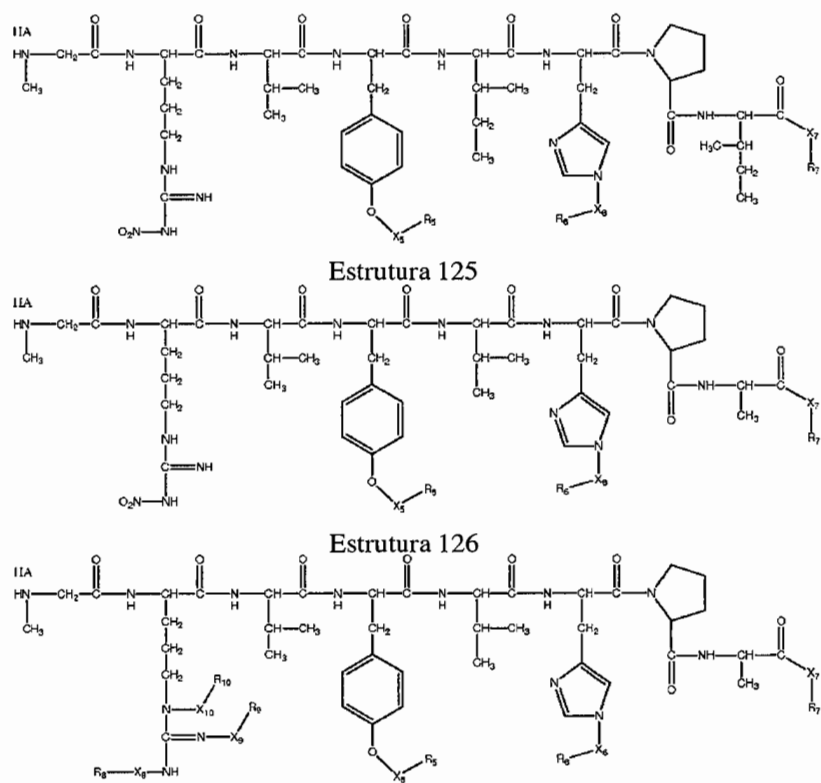
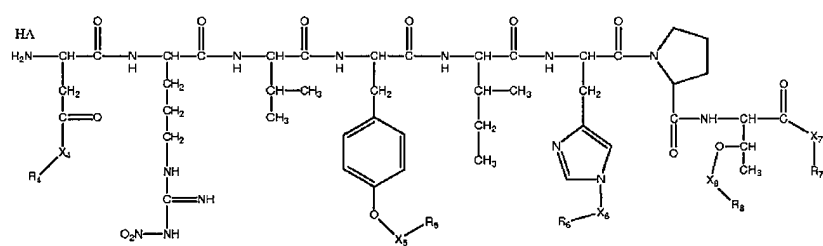
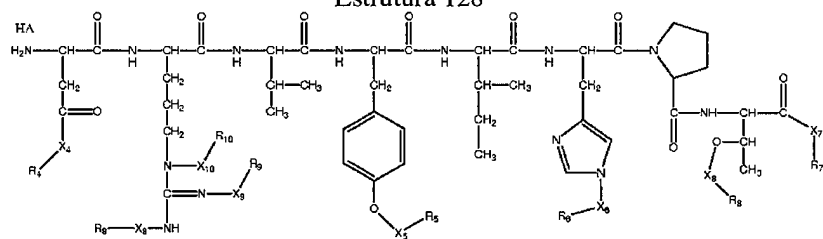


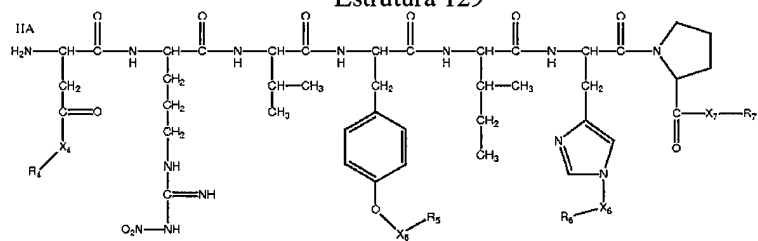
Figura 1-64



Estrutura 128

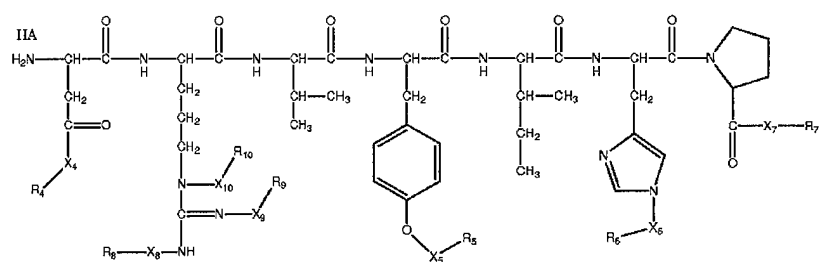


Estrutura 129

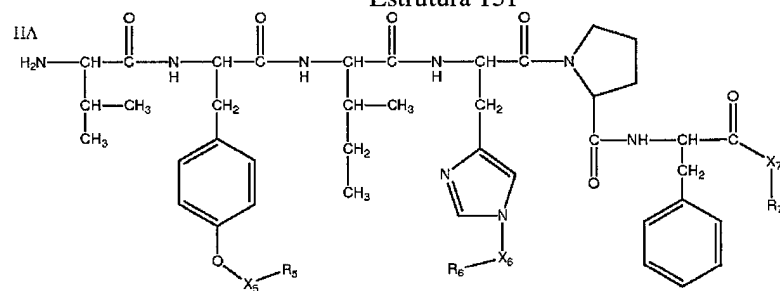


Estrutura 130

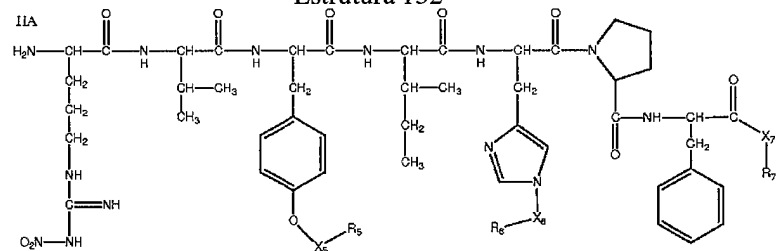
Figura 1-65



Estrutura 131



Estrutura 132



Estrutura 133

Figura 1-66

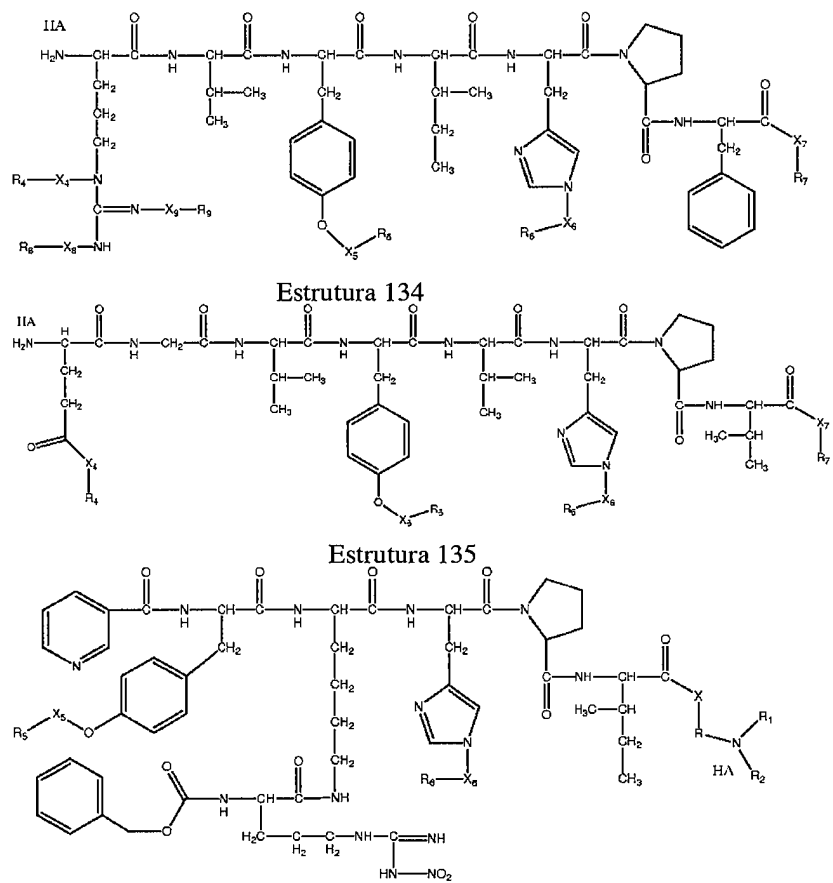
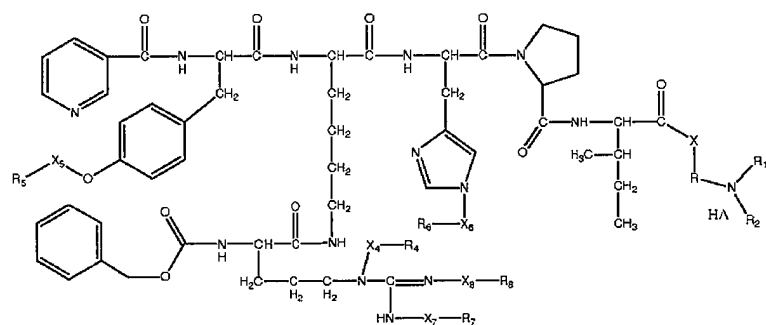
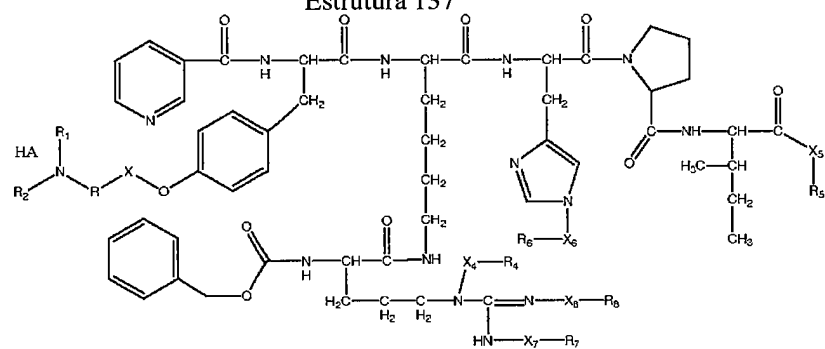


Figura 1-67

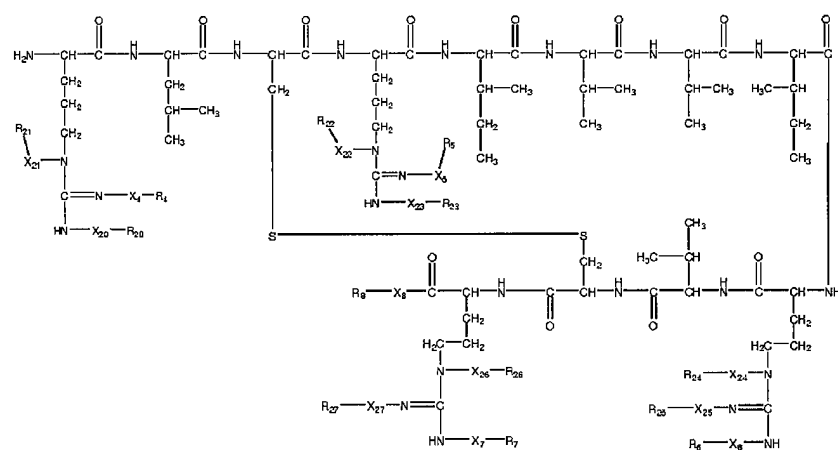


Estrutura 137



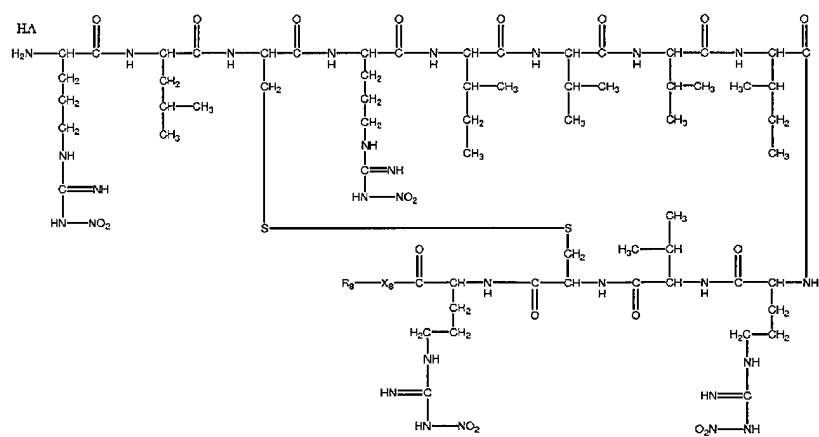
Estrutura 138

Figura 1-68



Estrutura 139

Figura 1-69



Estrutura 140

Figura 1-70

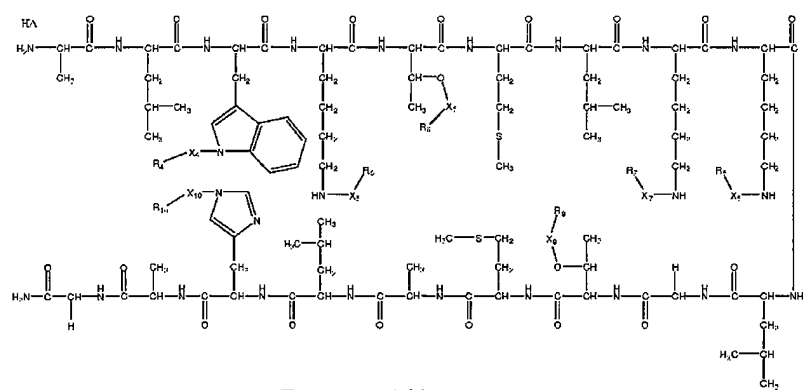
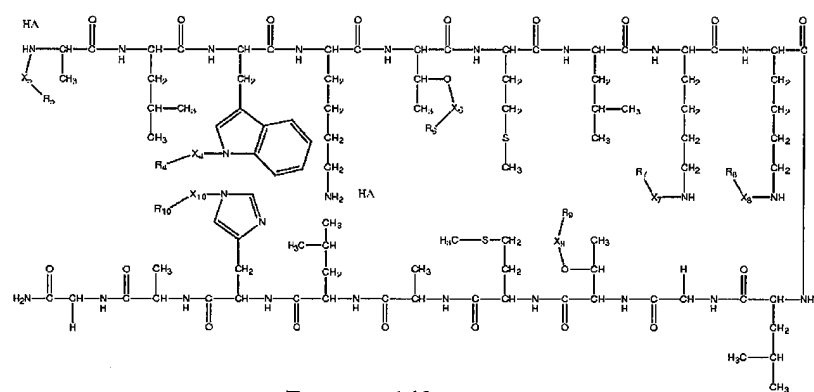


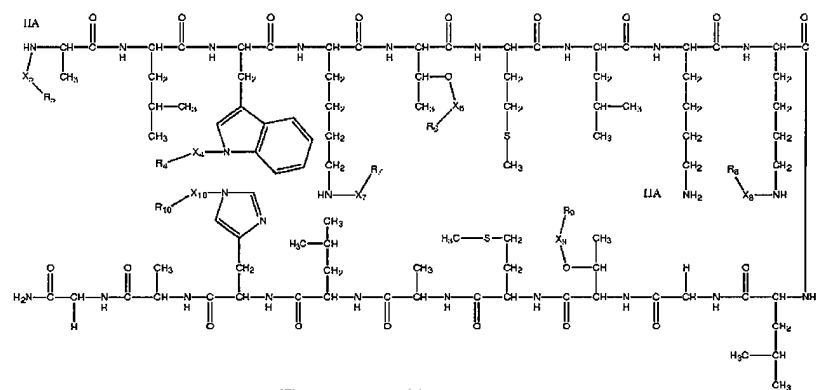
Figura 1-71

Estrutura 141



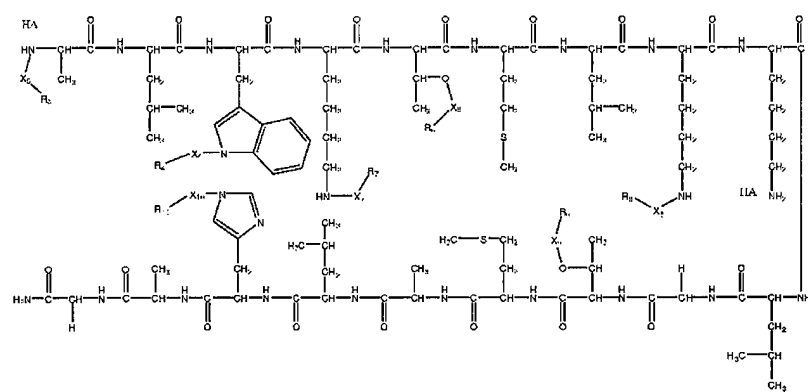
Estrutura 142

Figura 1-72



Estrutura 143

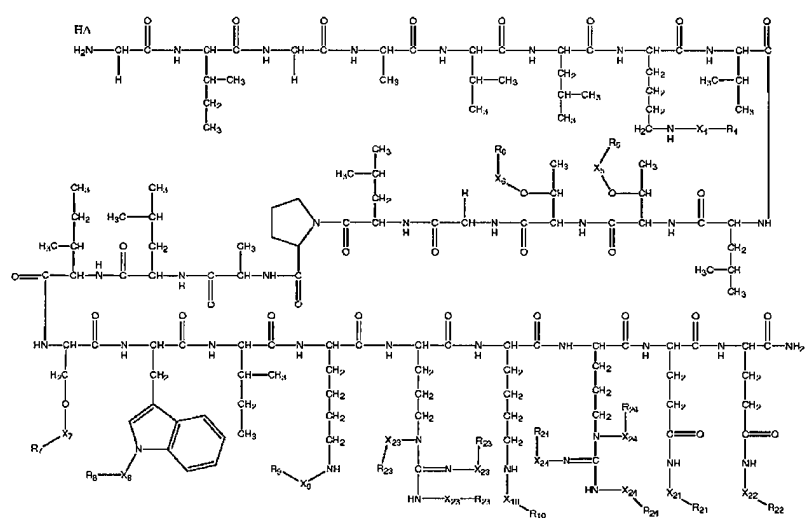
Figura 1-73



Estrutura 144

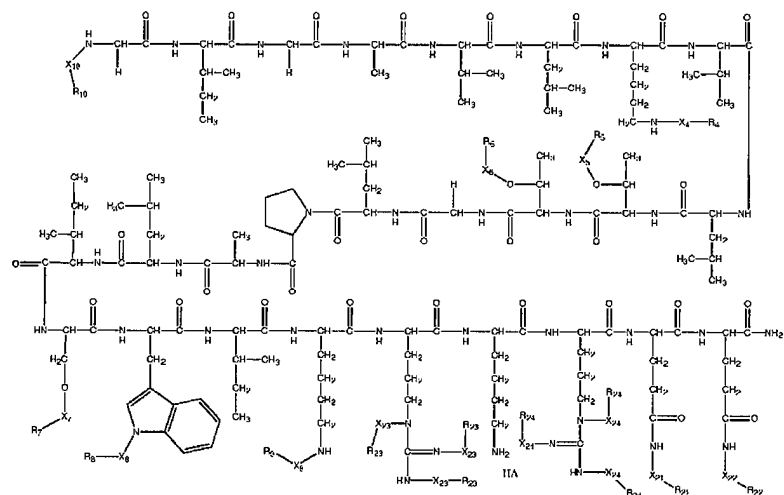
Figura 1-74

Figura 1-75



Estrutura 146

Figura 1-76



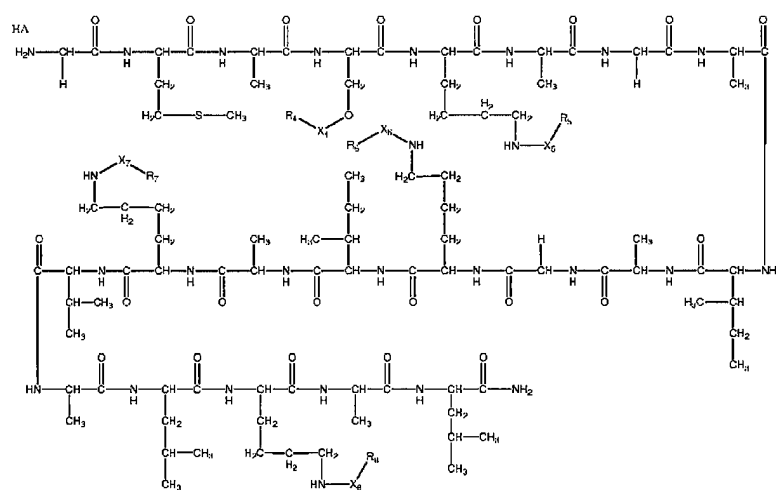
Estrutura 147

Figura 1-77



Estrutura 148

Figura 1-78



Estrutura 149

Figura 1-79

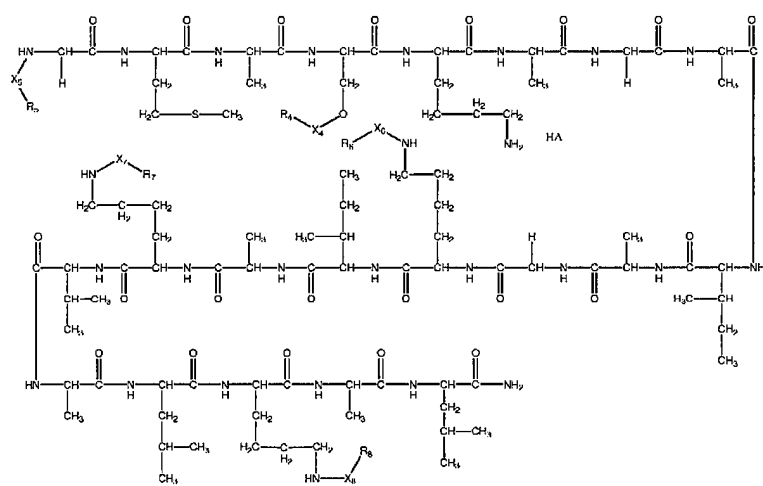
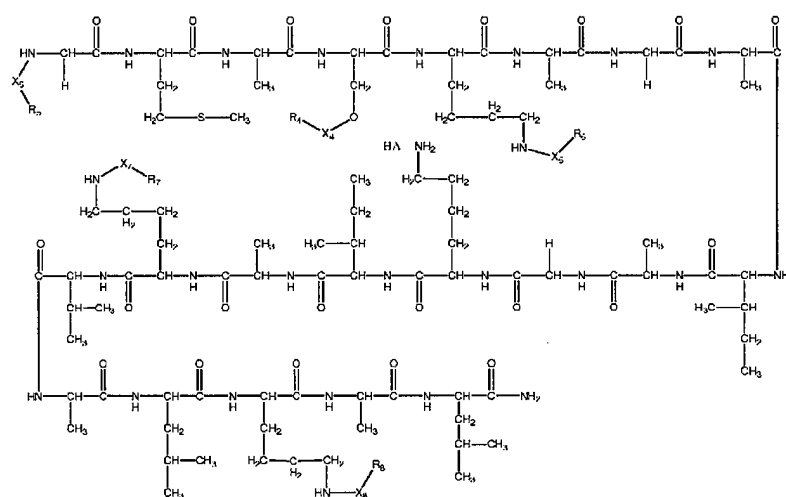


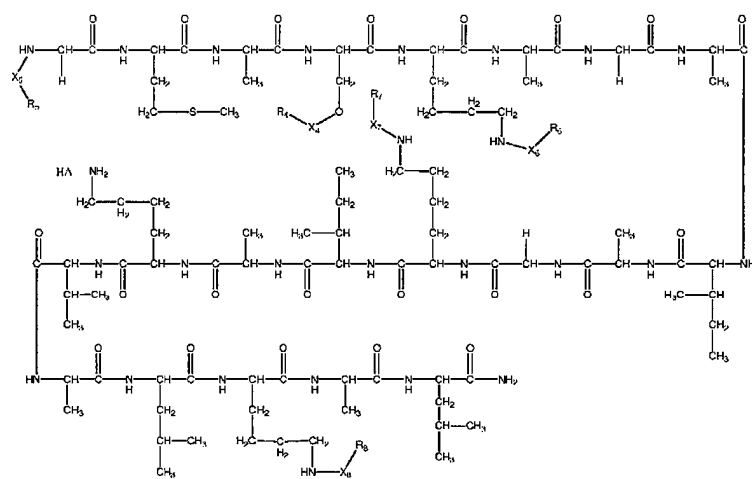
Figura 1-80

Estrutura 150



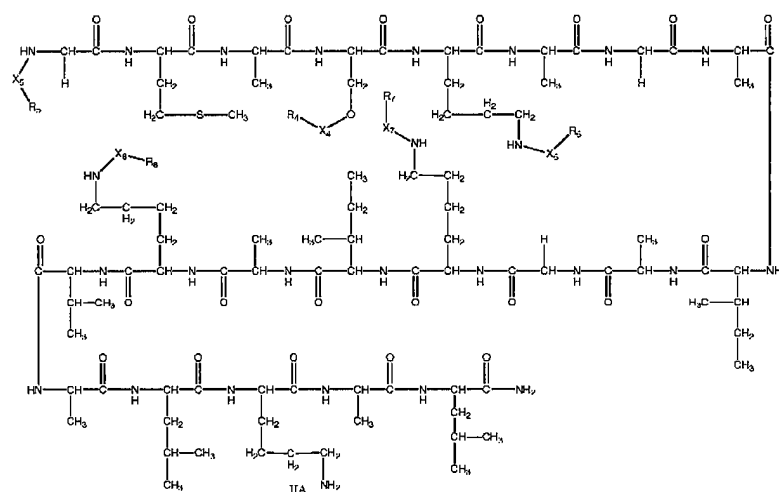
Estrutura 151

Figura 1-81



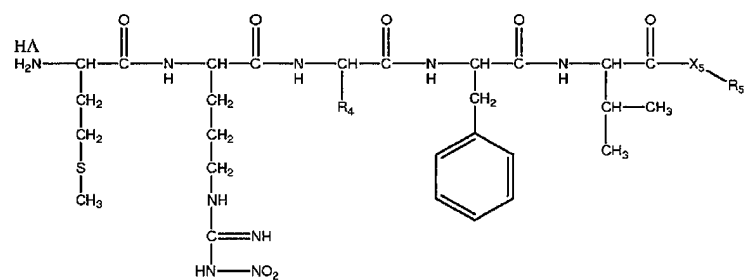
Estrutura 152

Figura 1-82

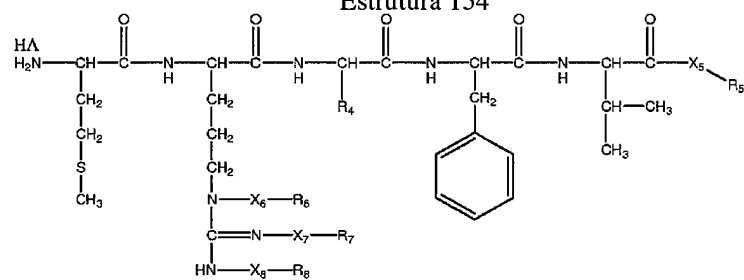


Estrutura 153

Figura 1-83

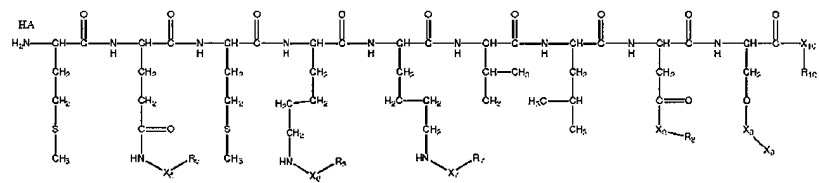


Estrutura 154

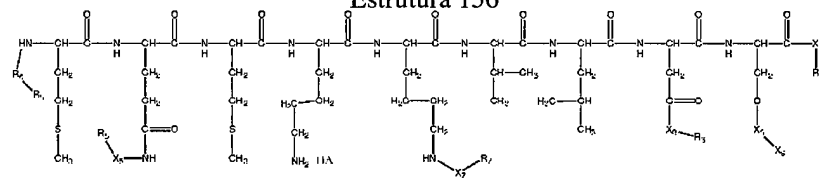


Estrutura 155

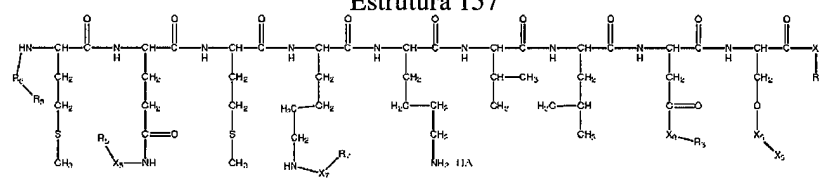
Figura 1-84



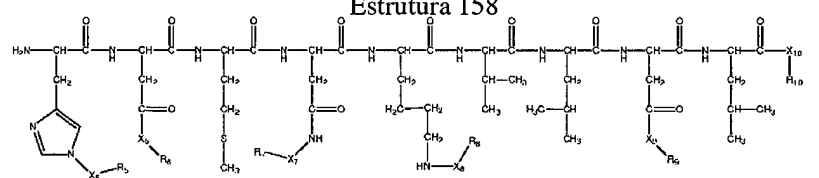
Estrutura 156



Estrutura 157

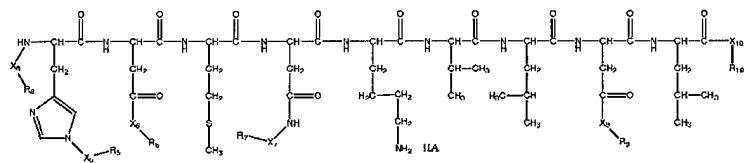


Estrutura 158

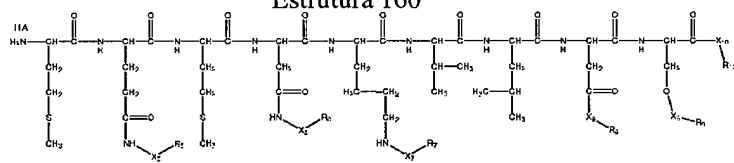


Estrutura 159

Figura 1-85



Estrutura 160



Estrutura 161

Figura 1-86

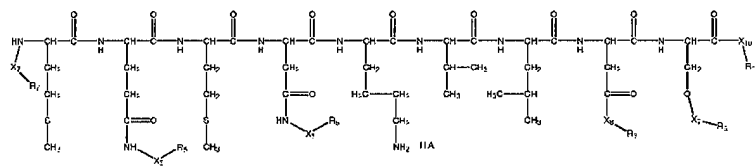
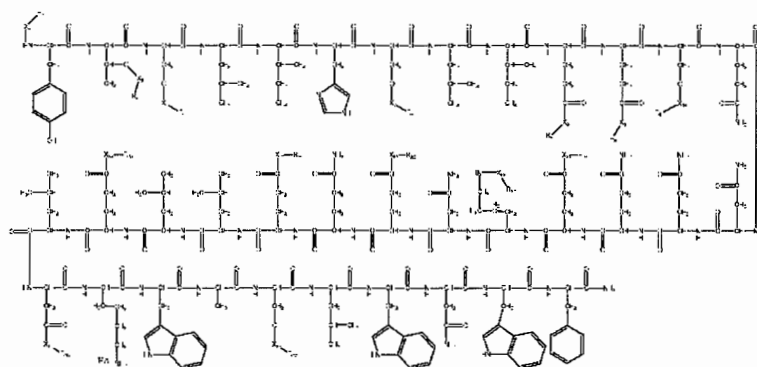


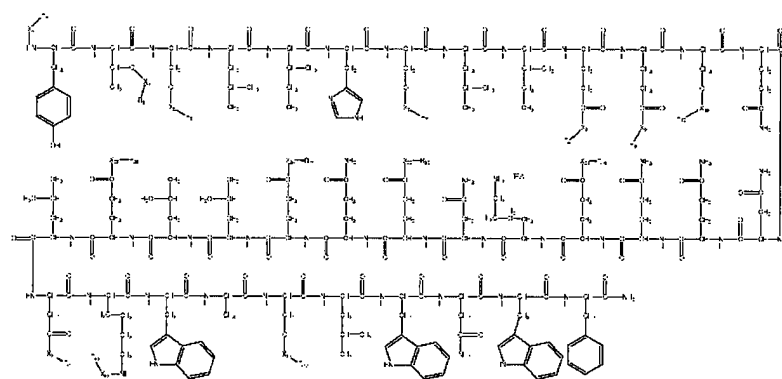
Figura 1-87

Estrutura 162



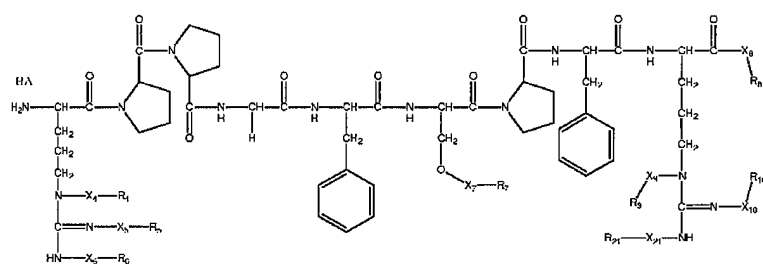
Estrutura 163

Figura 1-88

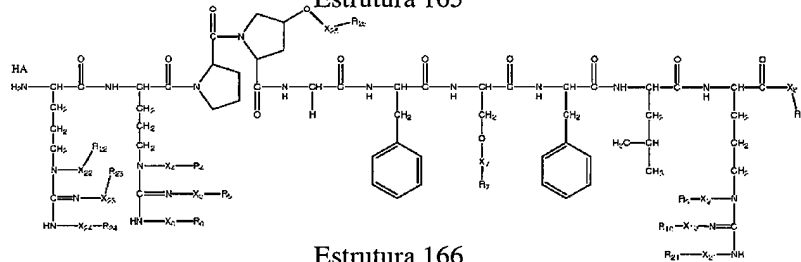


Estrutura 164

Figura 1-89

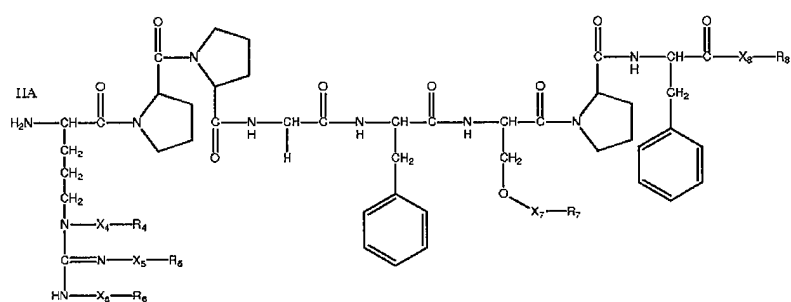


Estrutura 165

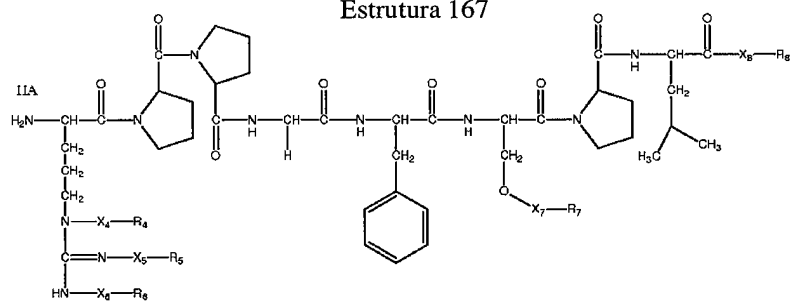


Estrutura 166

Figura 1-90



Estrutura 167



Estrutura 168

Figura 1-91

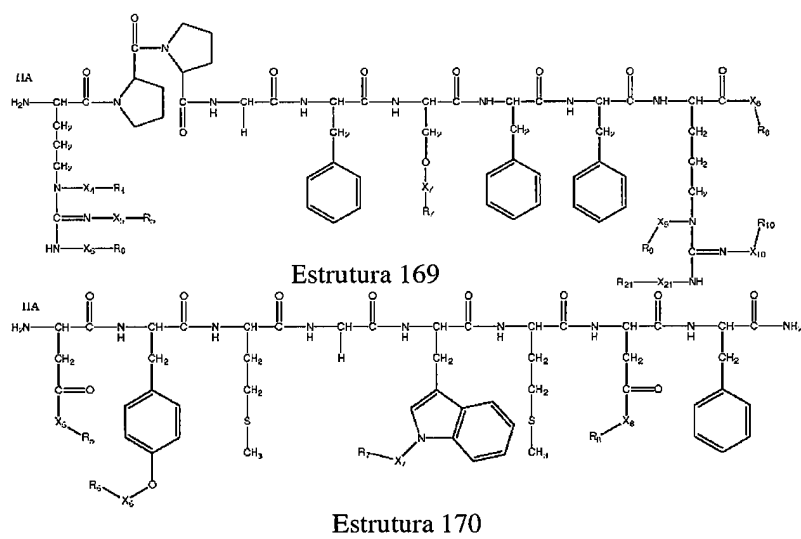


Figura 1-92

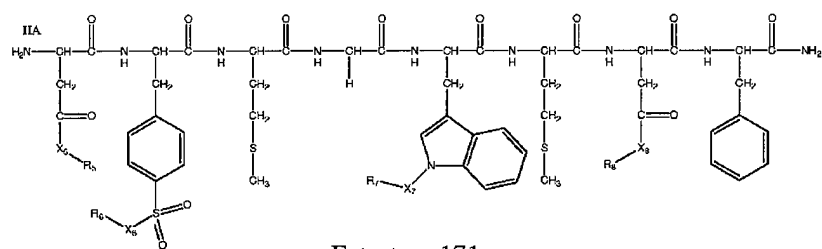
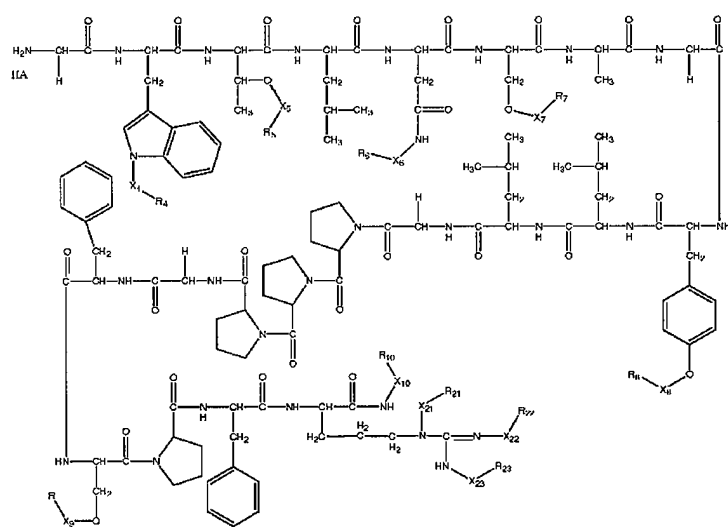


Figura 1-93

Estrutura 171



Estrutura 172

Figura 1-94

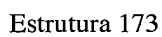


Figura 1-95

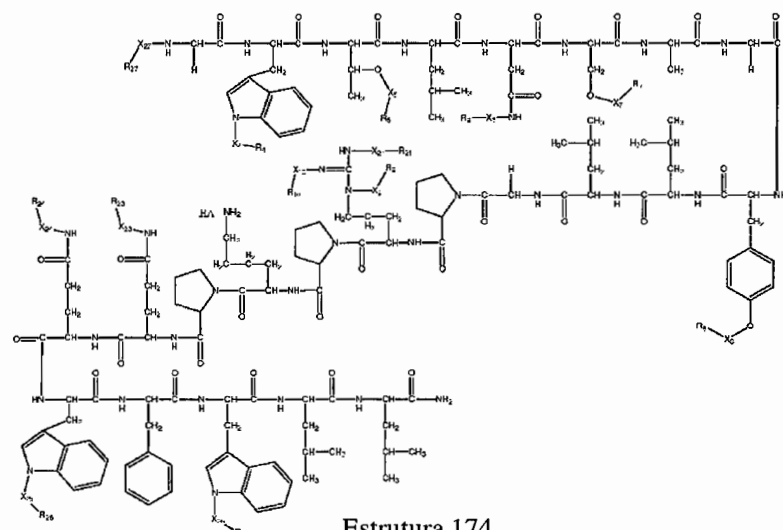


Figura 1-96

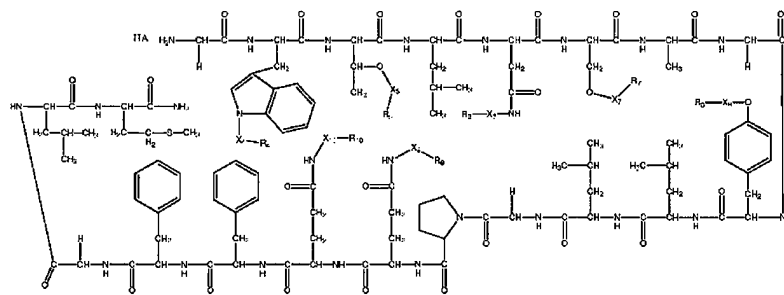
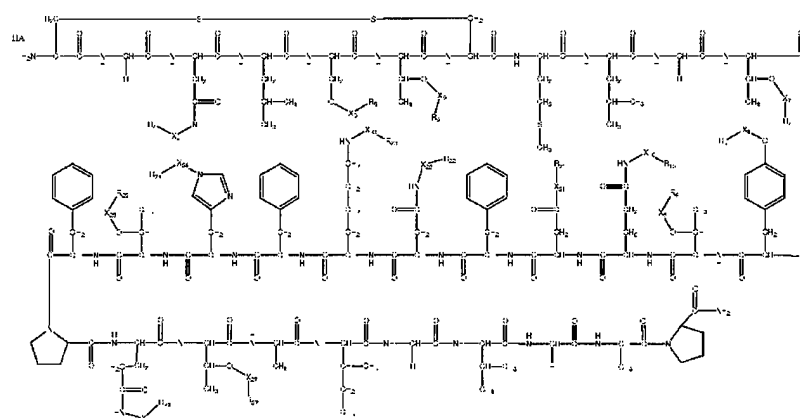
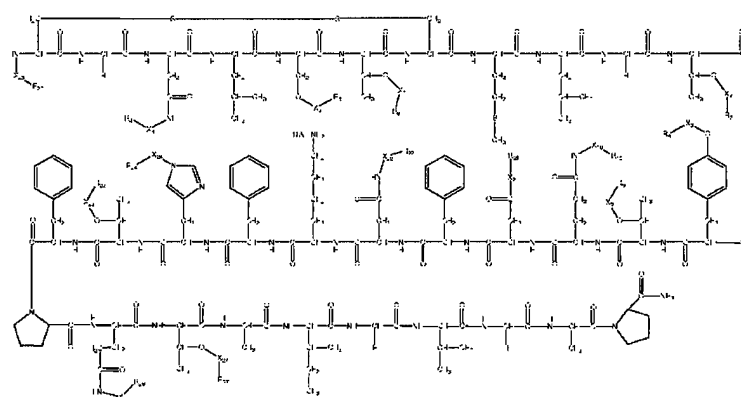


Figura 1-97



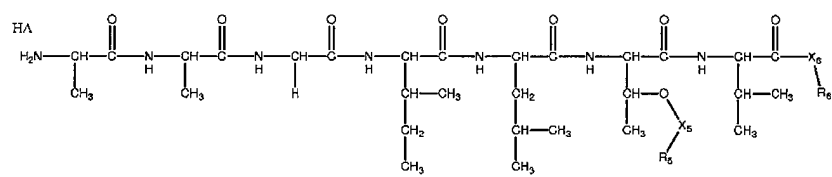
Estrutura 176

Figura 1-98



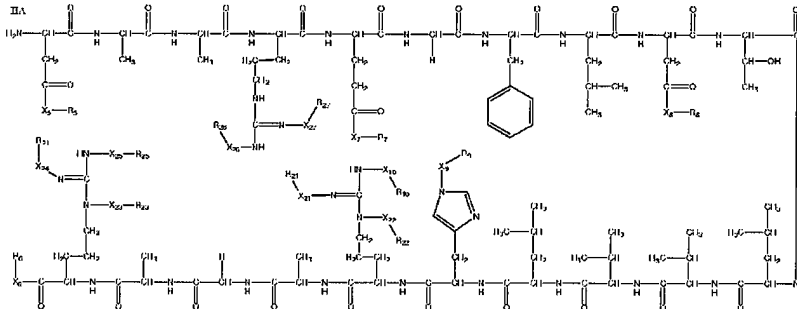
Estrutura 177

Figura 1-99



Estrutura 178

Figura 1-100



Estrutura 179

Figura 1-101

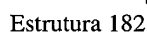
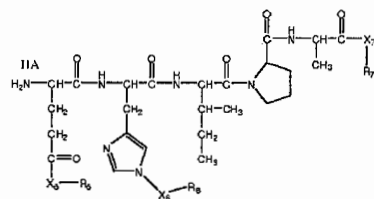
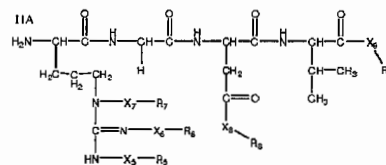


Figura 1-103

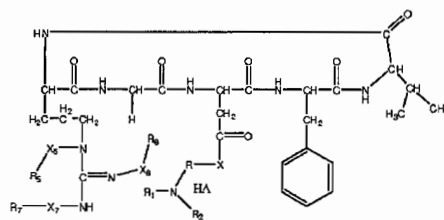
Estrutura 183



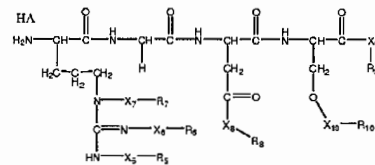
Estrutura 184



Estrutura 185

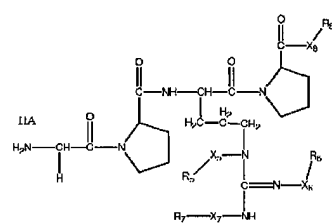
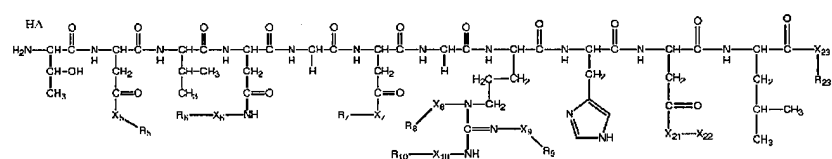


Estrutura 186

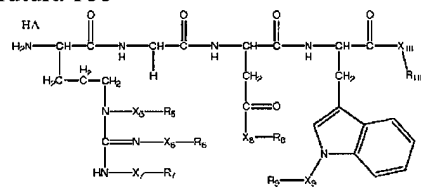
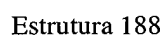


Estrutura 187

Figura 1-104

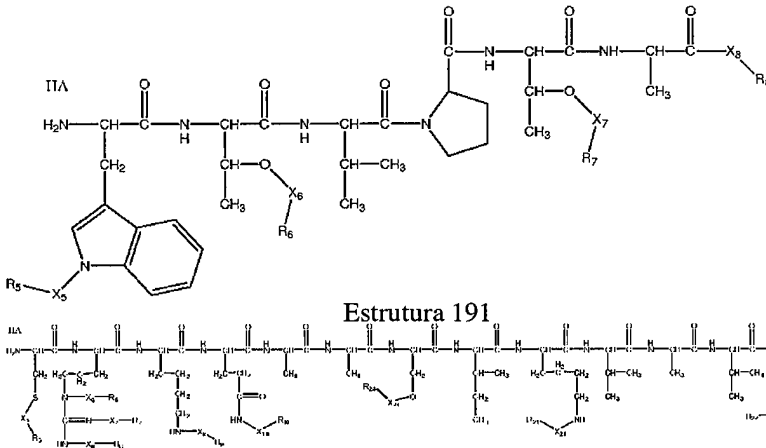


Estrutura 189



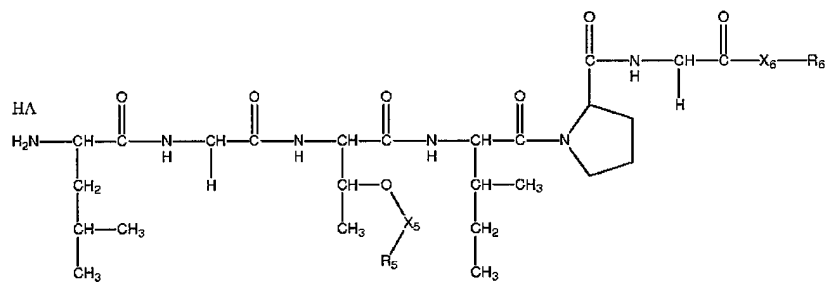
Estrutura 190

Figura 1-105

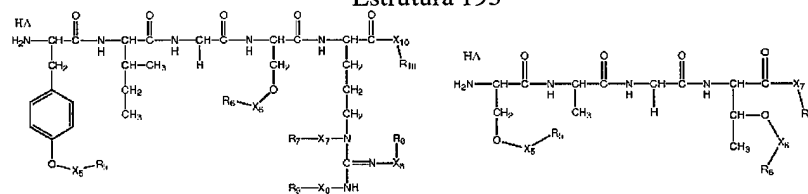


Estrutura 192

Figura 1-106



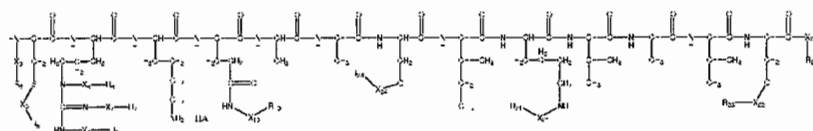
Estrutura 193



Estrutura 194

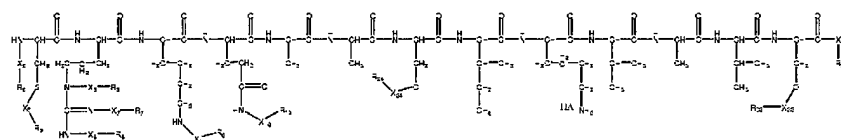
Estrutura 195

Figura 1-107



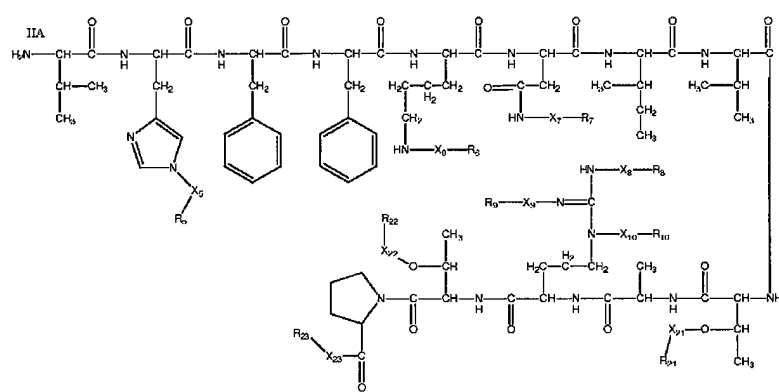
Estrutura 196

Figura 1-108



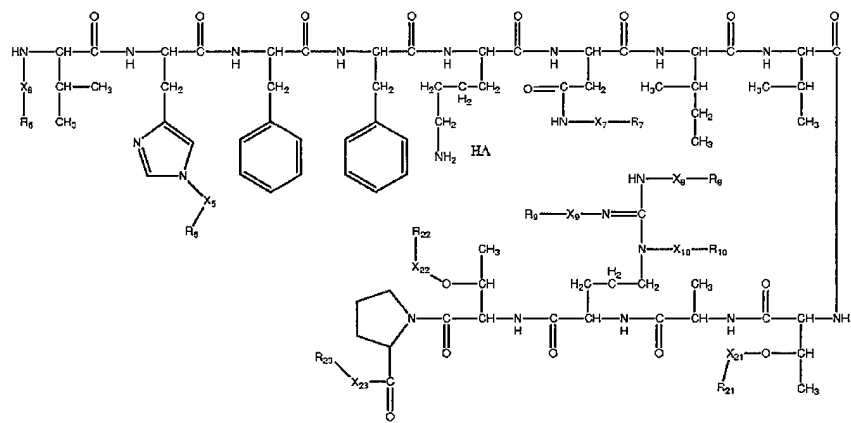
Estrutura 197

Figura 1-109



○ Estrutura 198

Figura 1-110



Estrutura 199

Figura 1-111

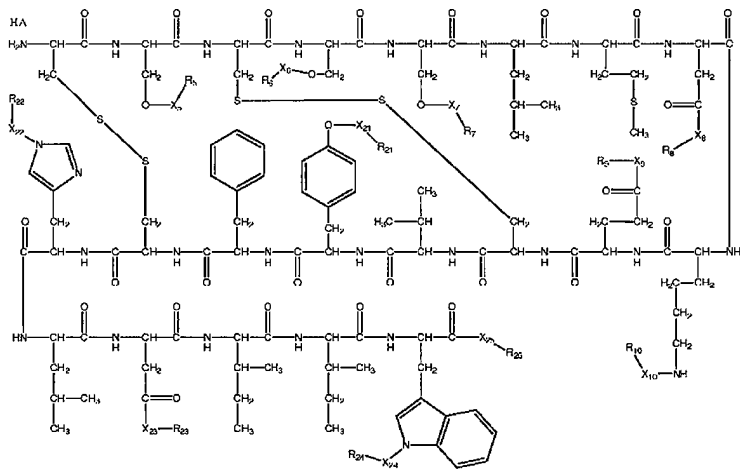


Figura 1-112

Estrutura 200

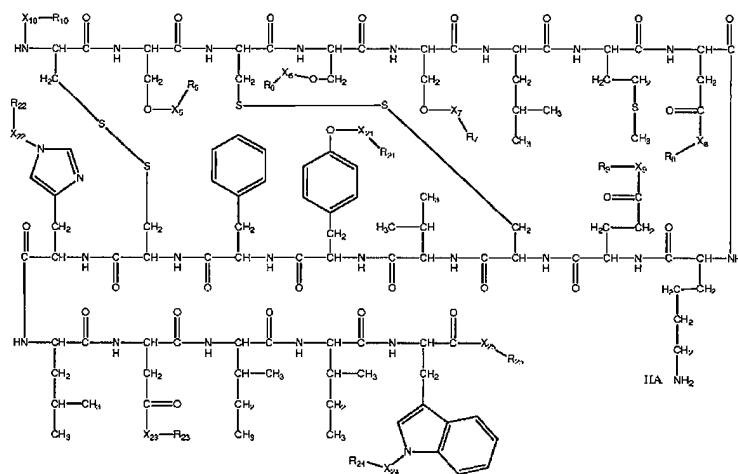
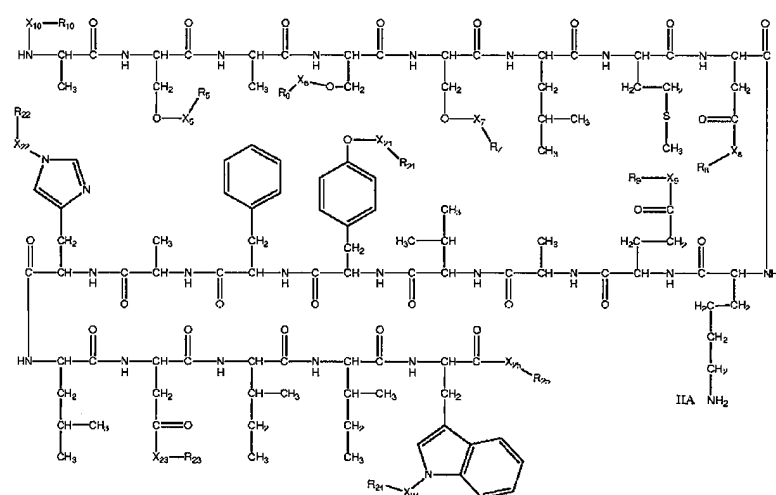
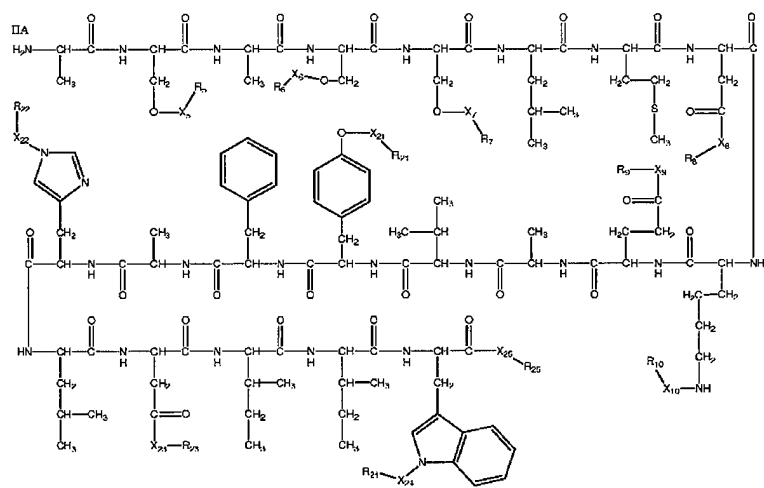


Figura 1-113



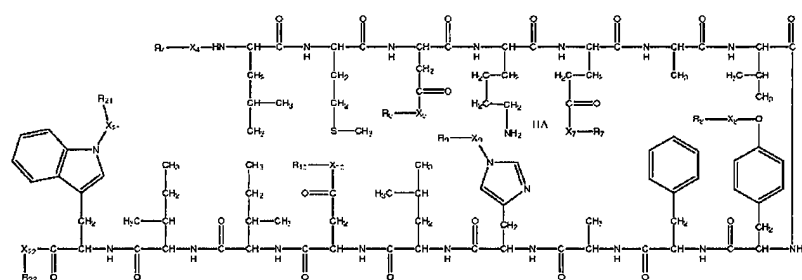
Estrutura 202

Figura 1-114

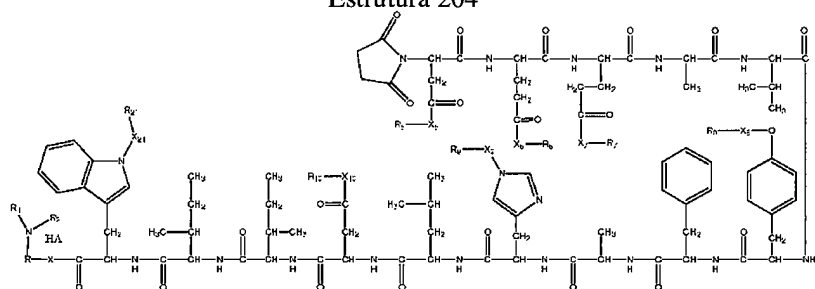


Estrutura 203

Figura 1-115



Estrutura 204



Estrutura 205

Figura 1-116

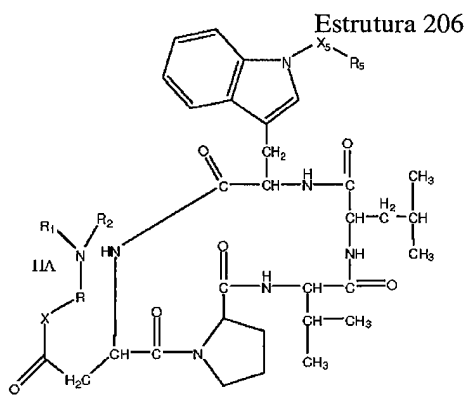
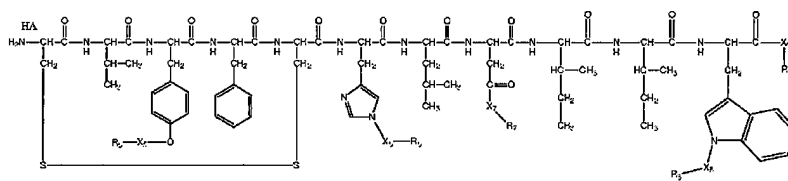
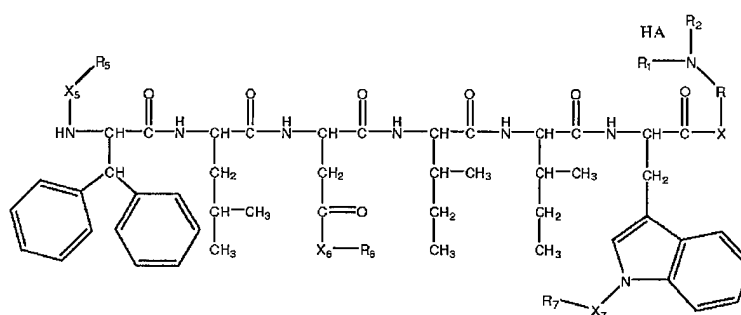
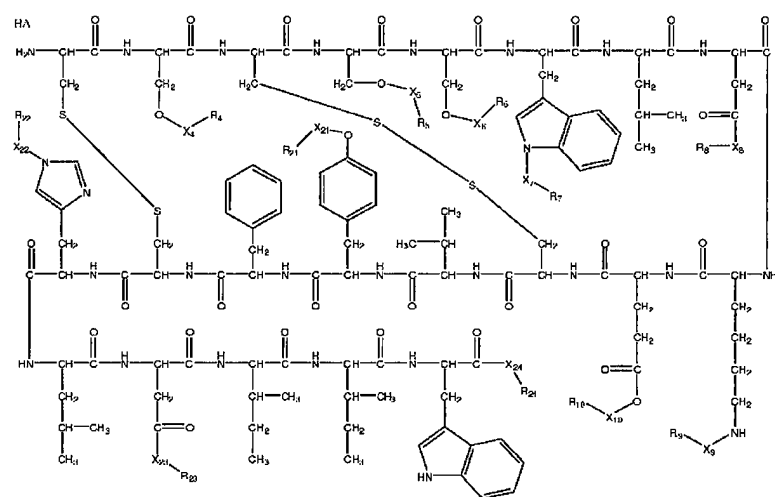


Figura 1-117 Estrutura 207



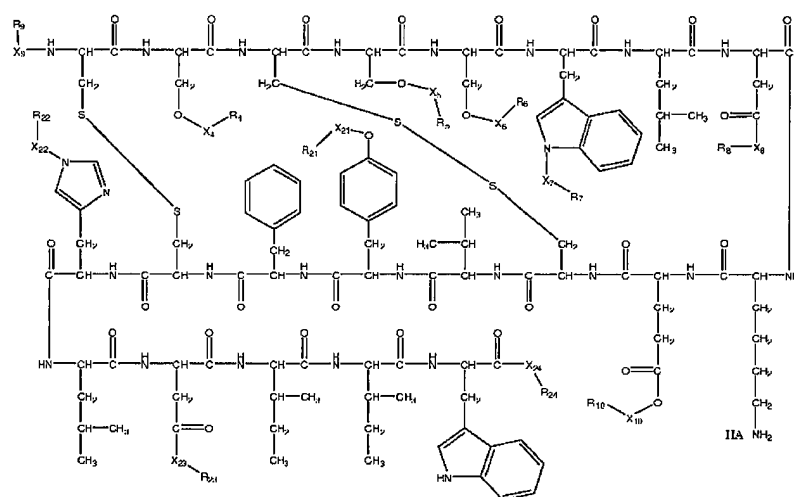
Estrutura 208

Figura 1-118



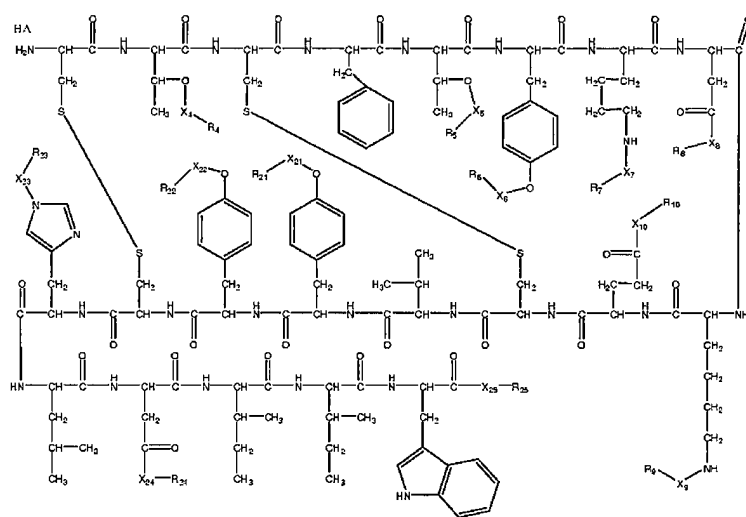
Estrutura 209

Figura 1-119



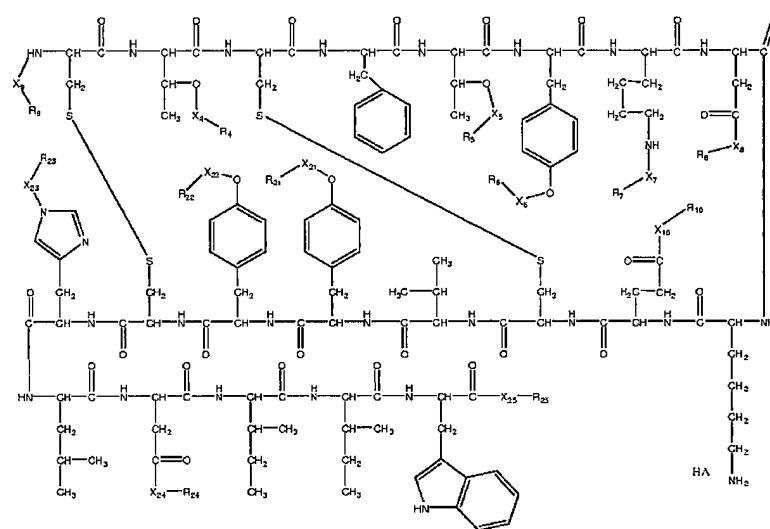
Estrutura 210

Figura 1-120



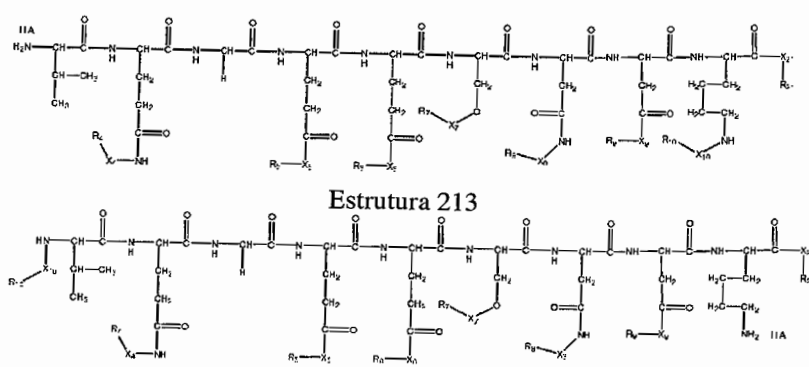
Estrutura 211

Figura 1-121



Estrutura 212

Figura 1-122



Estrutura 213



Estrutura 214

Figura 1-123

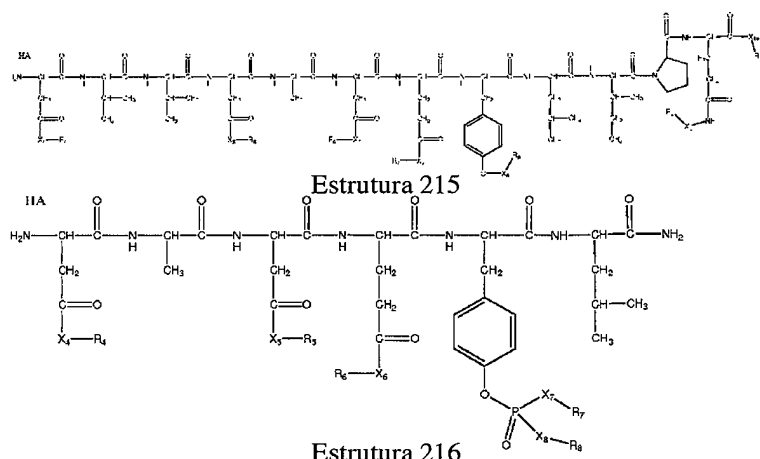


Figura 1-124

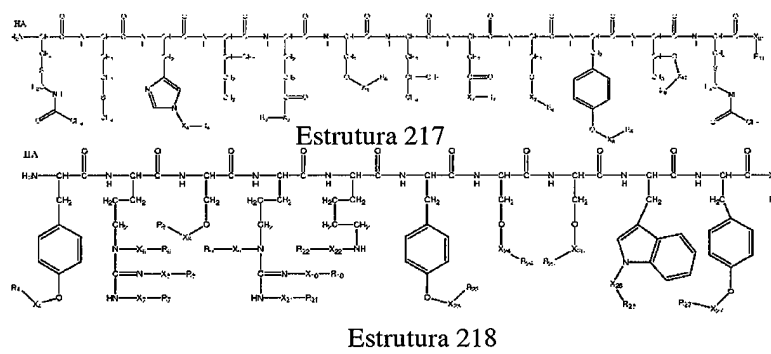
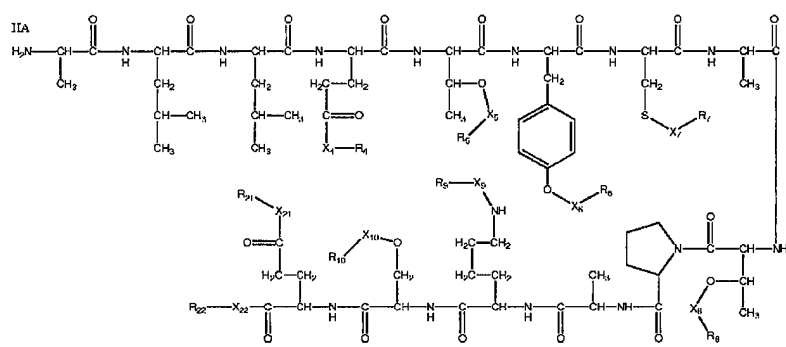
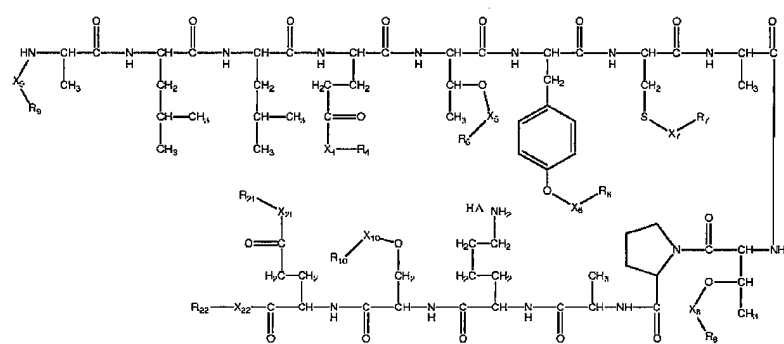


Figura 1-125



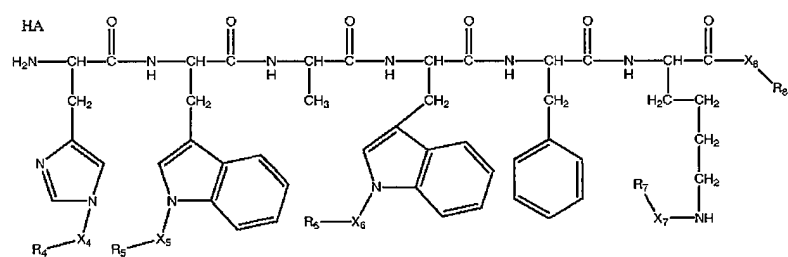
Estrutura 219

Figura 1-126

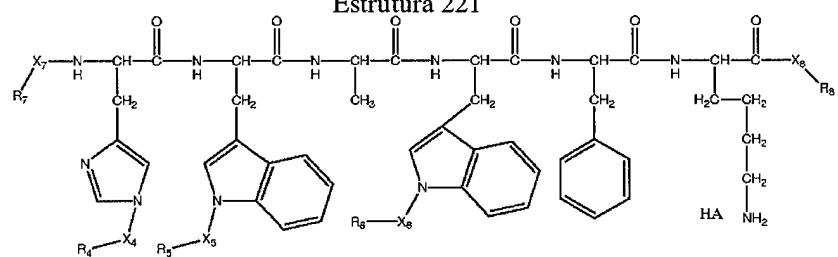


Estrutura 230

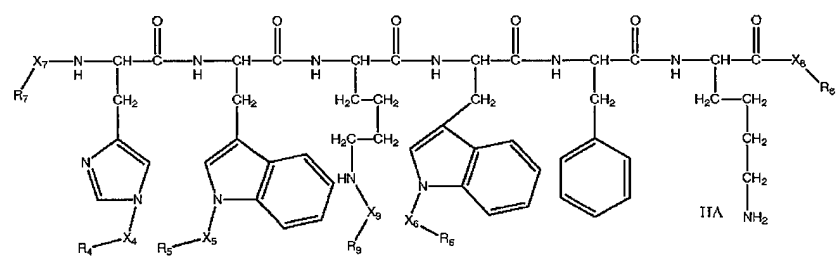
Figura 1-127



Estrutura 221

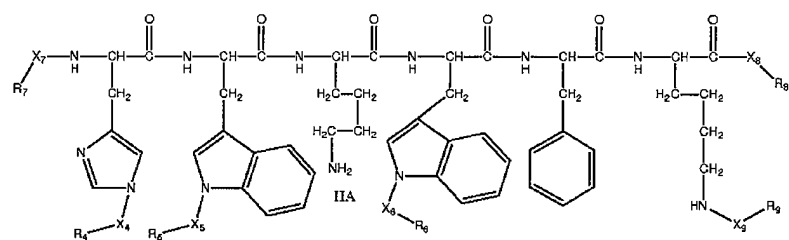


Estrutura 222

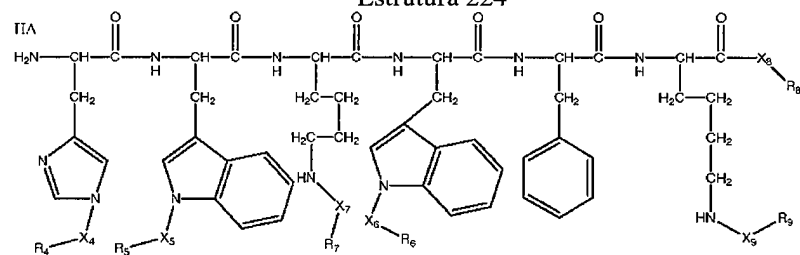


Estrutura 223

Figura 1-128

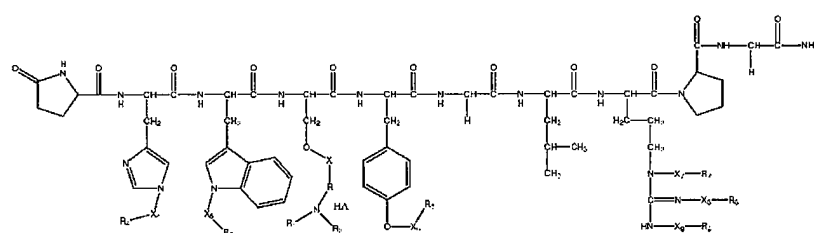


Estrutura 224

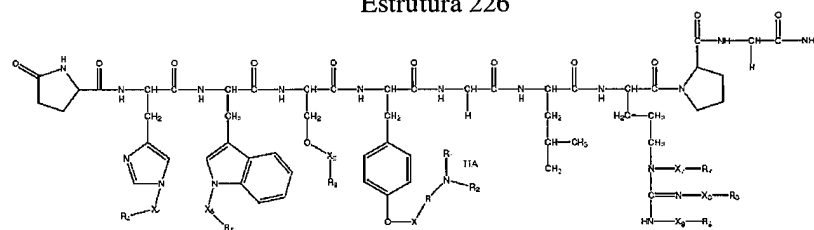


Estrutura 225

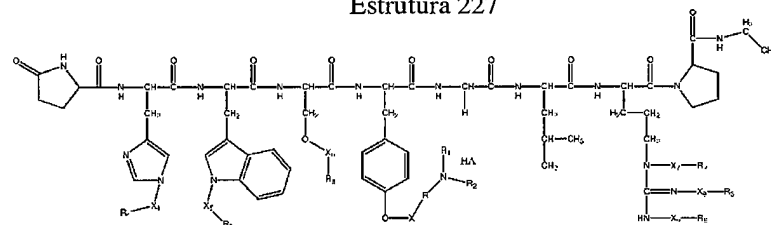
Figura 1-129



Estrutura 226

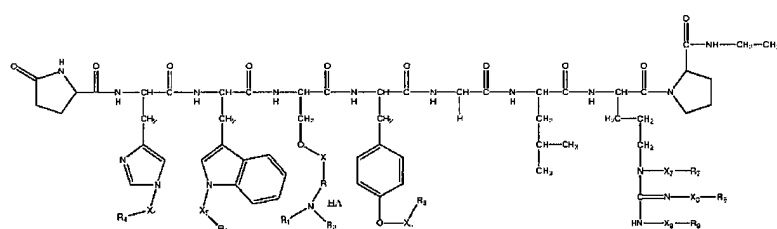


Estrutura 227

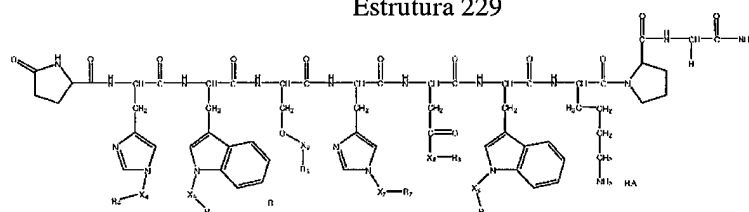


Estrutura 228

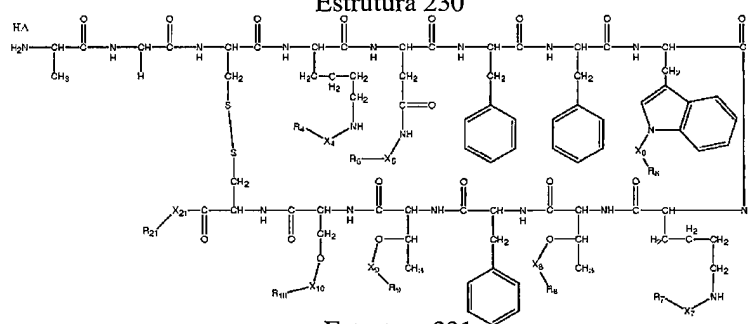
Figura 1-130



Estrutura 229



Estrutura 230



Estrutura 231

Figura 1-131

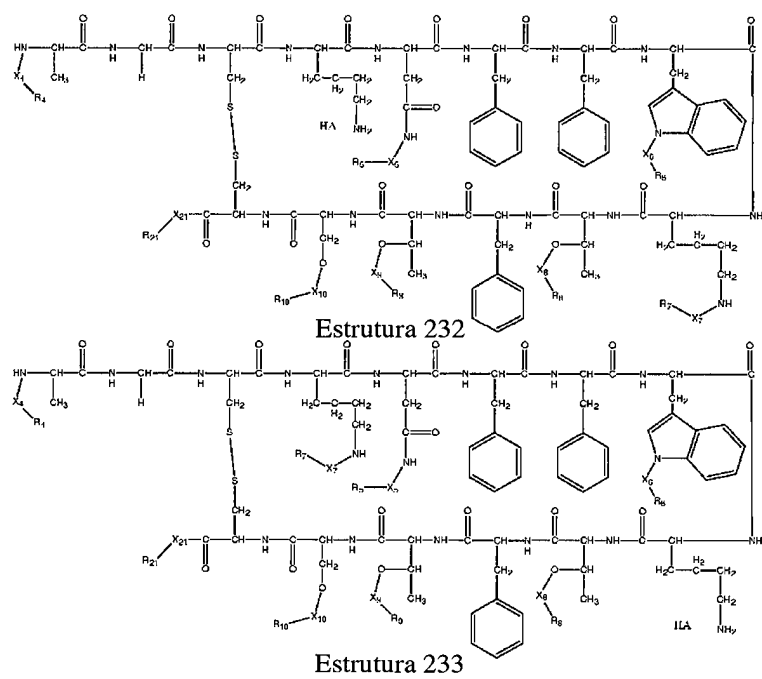
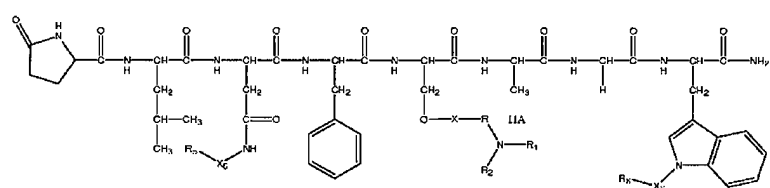
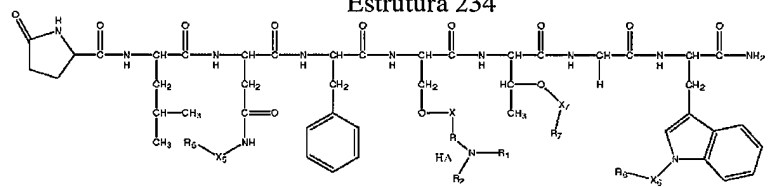


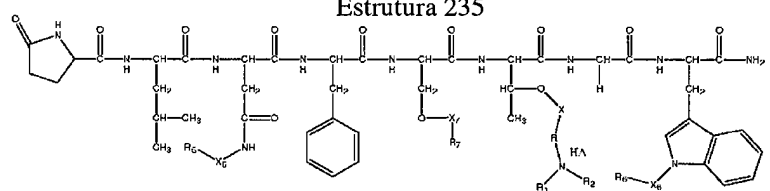
Figura 1-132



Estrutura 234



Estrutura 235



Estrutura 236

Figura 1-133

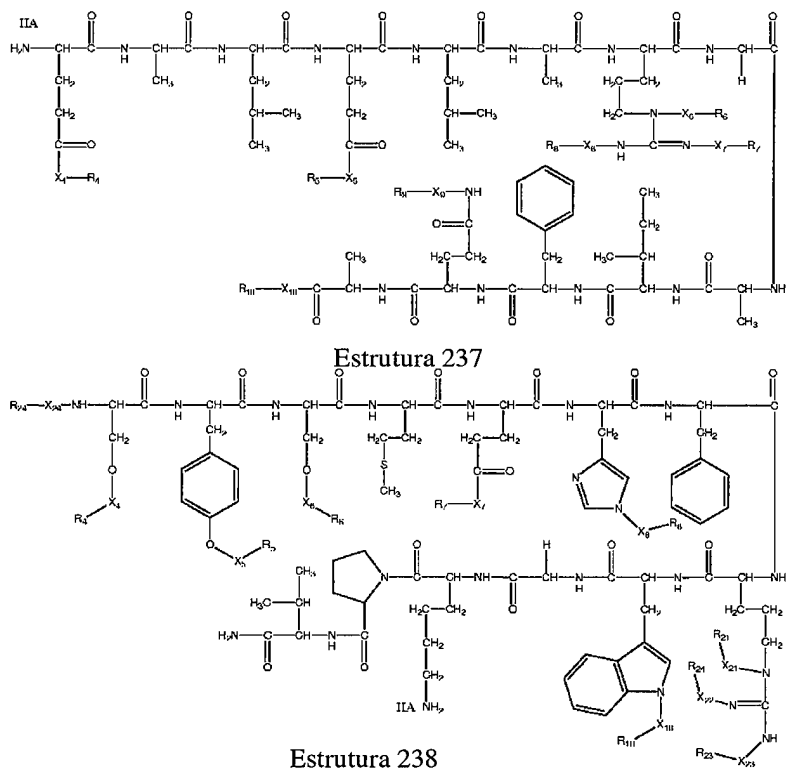


Figura 1-134

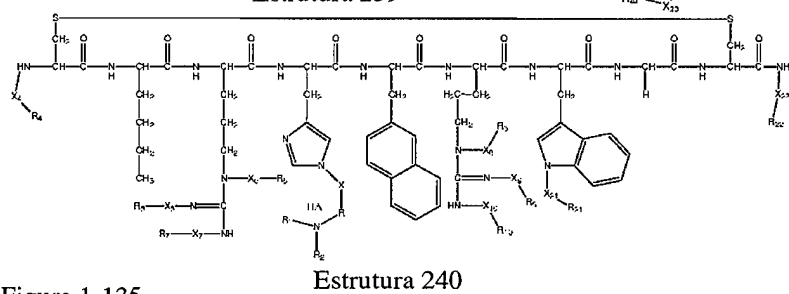
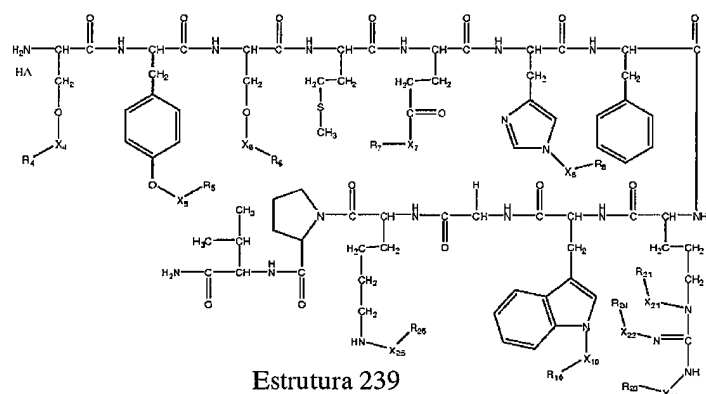
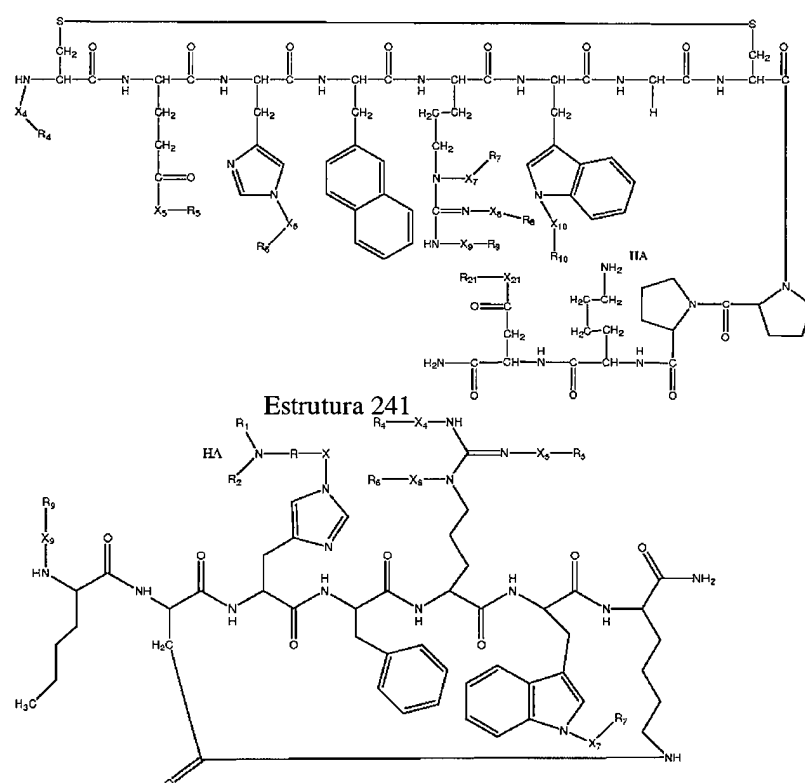


Figura 1-135



Estrutura 242

Figura 1-136

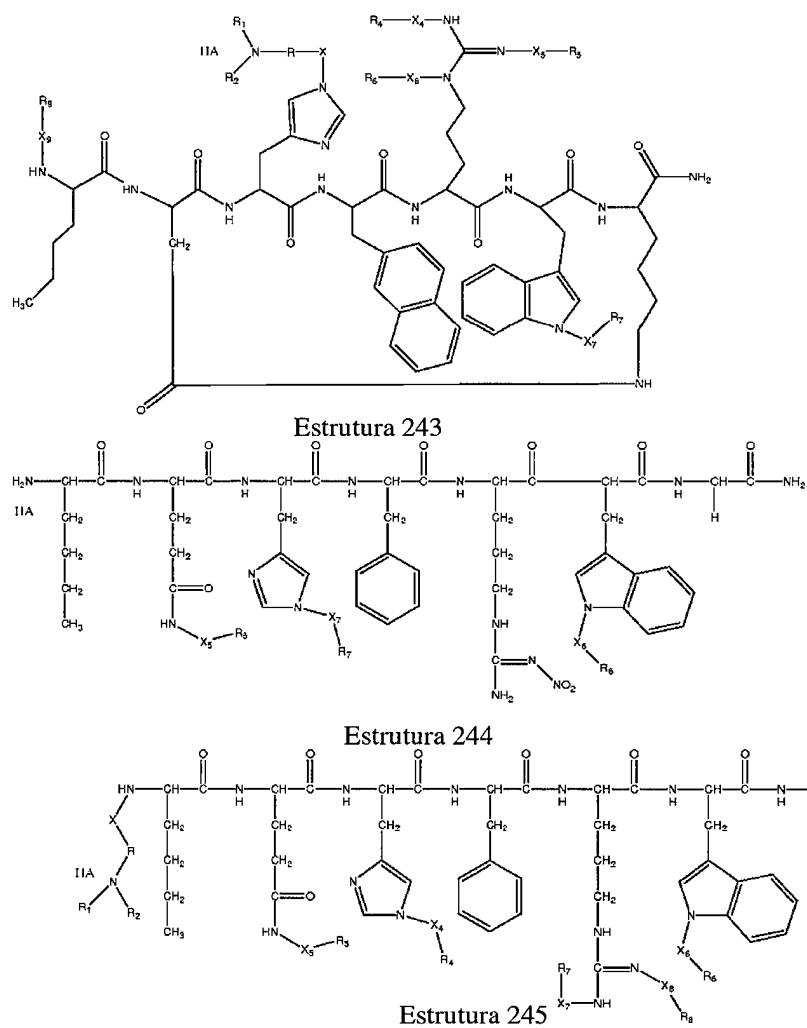


Figura 1-137

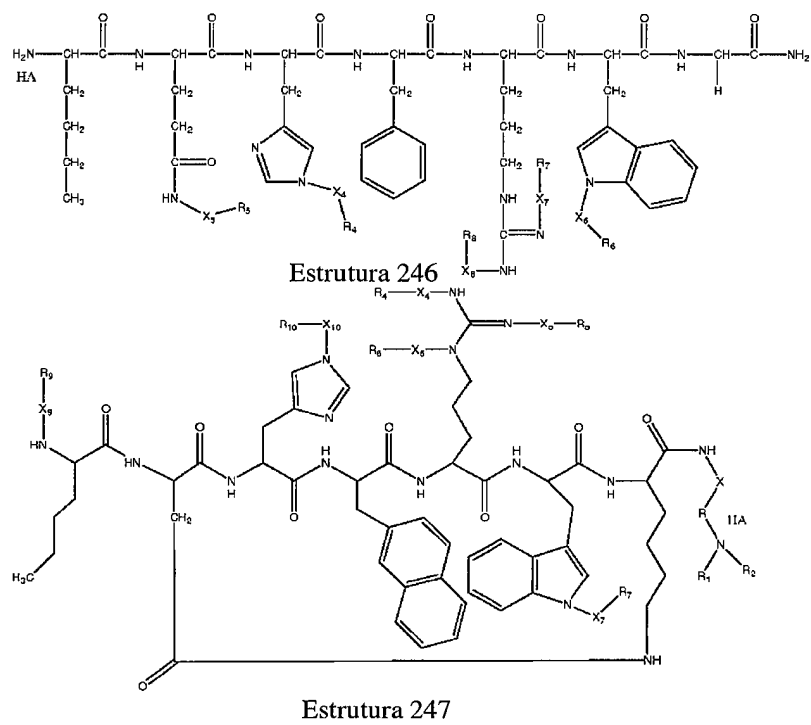


Figura 1-138

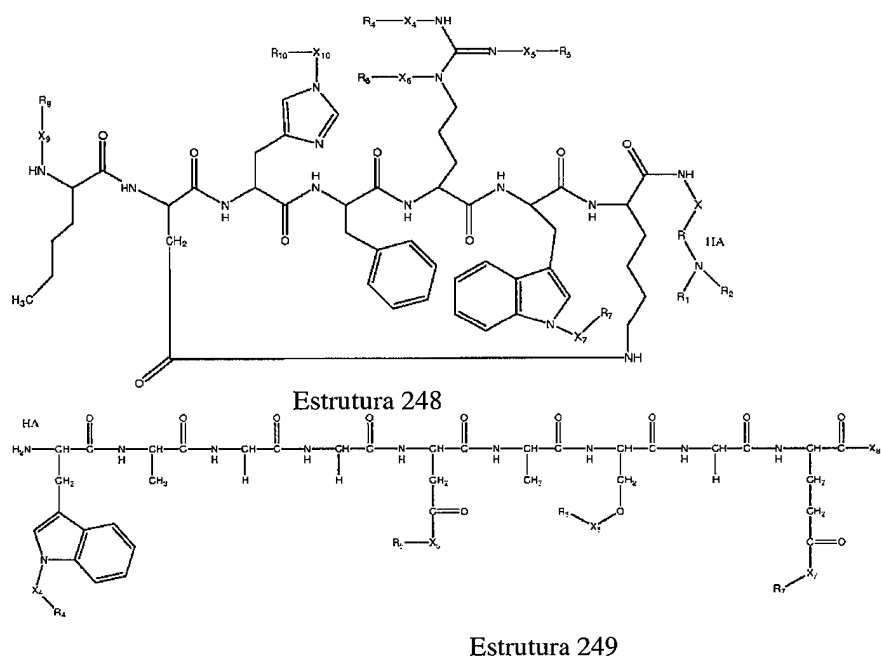
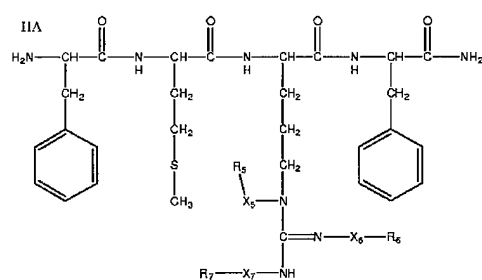
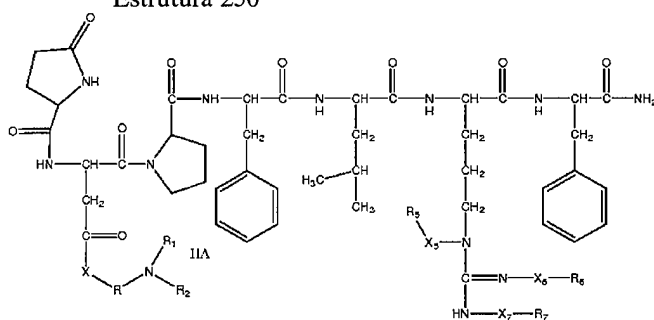


Figura 1-139

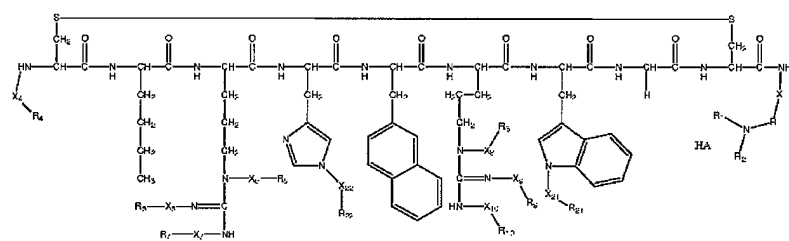


Estrutura 250



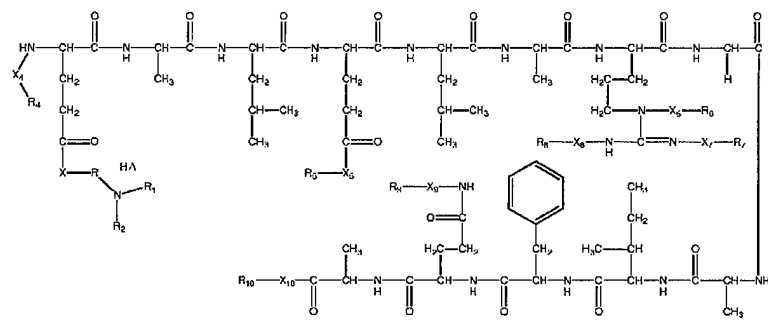
Estrutura 251

Figura 1-140



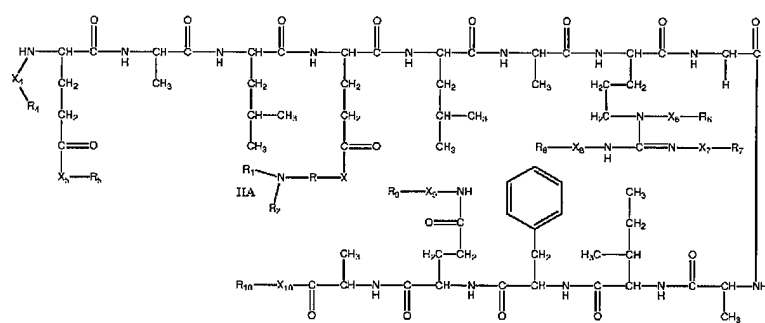
Estrutura 252

Figura 1-141



Estrutura 253

Figura 1-142



Estrutura 254

Figura 1-143

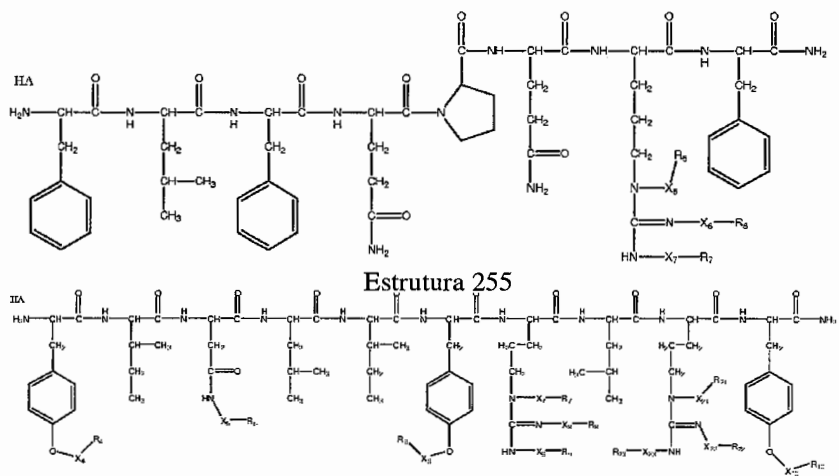


Figura 1-144

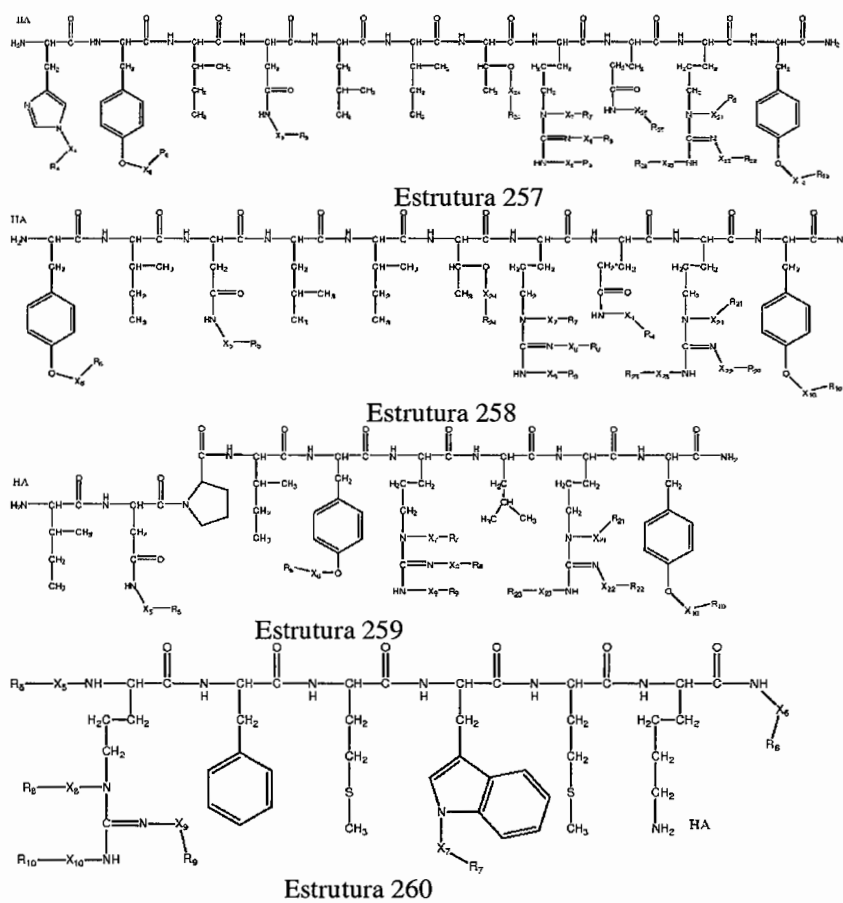


Figura 1-145

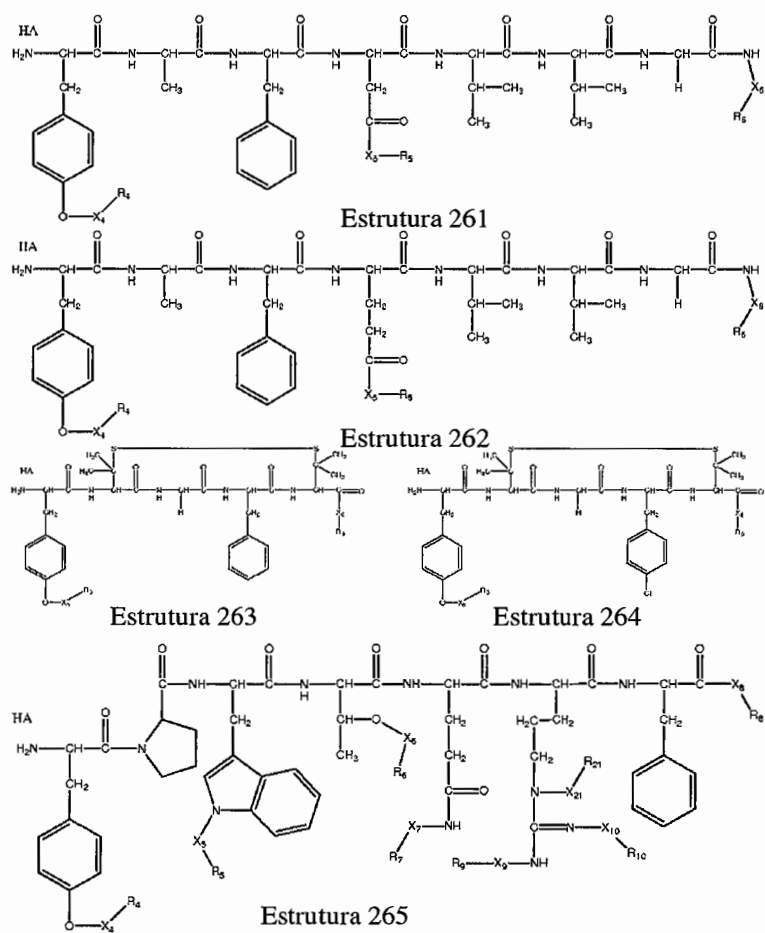
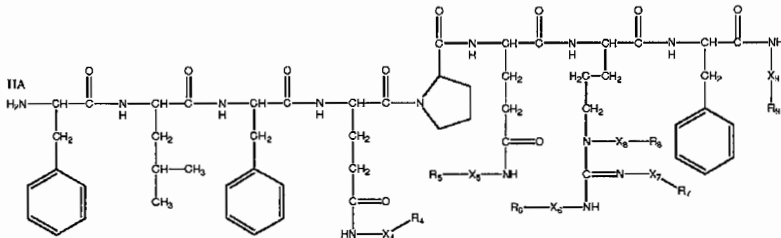
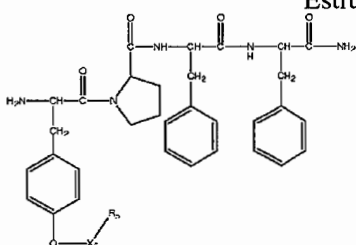


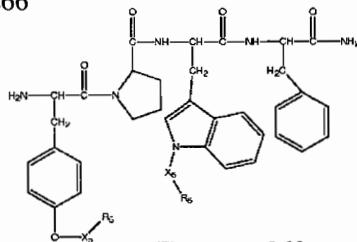
Figura 1-146



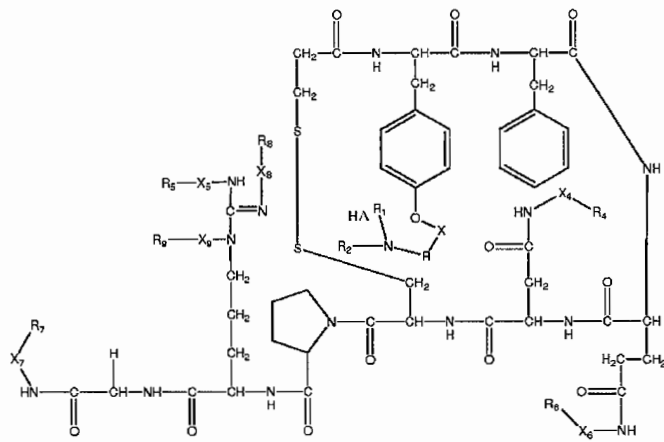
Estrutura 266



Estrutura 267

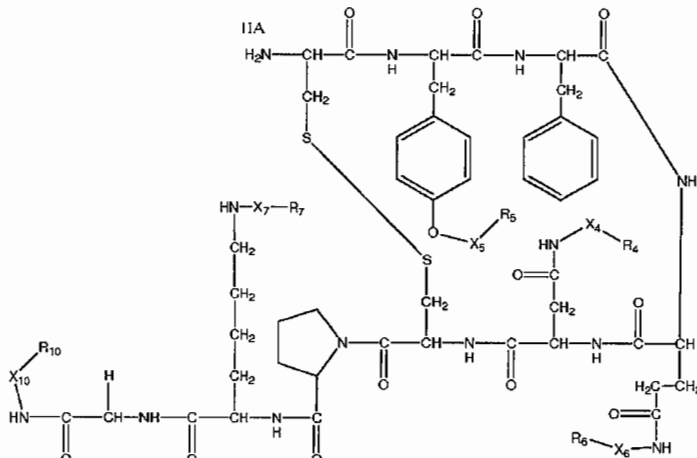


Estrutura 268

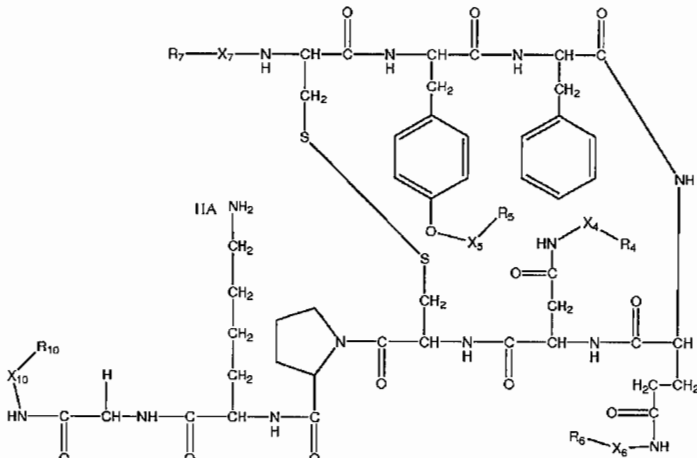


Estrutura 269

Figura 1-147



Estrutura 270



Estrutura 271

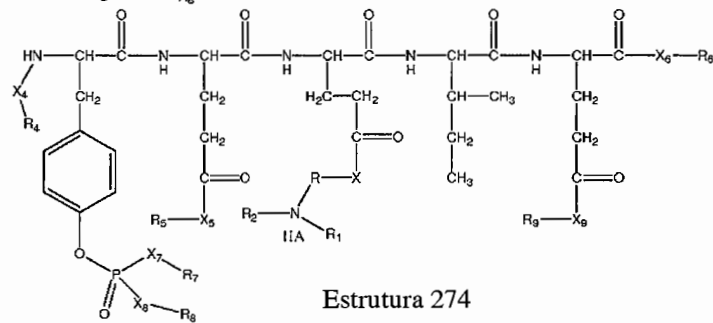
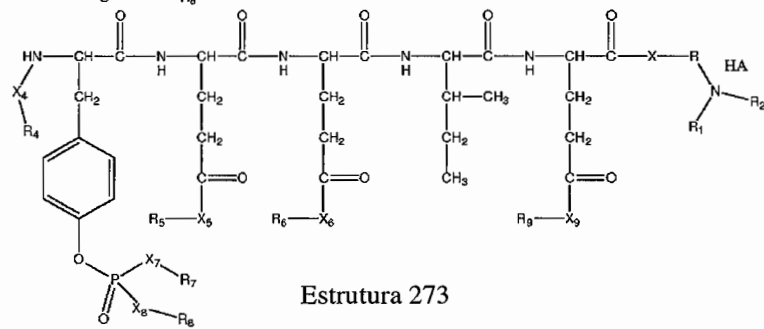
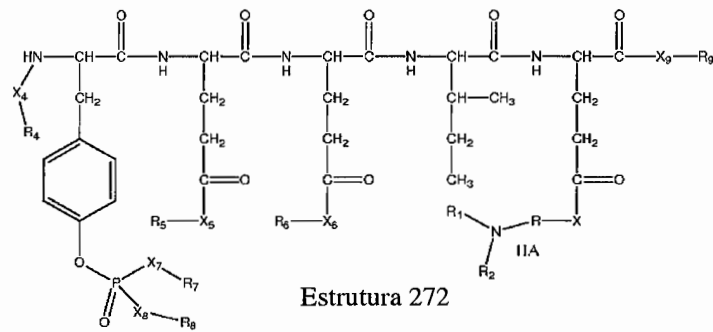


Figura 1-149

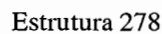
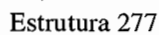
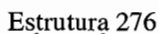
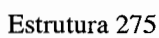
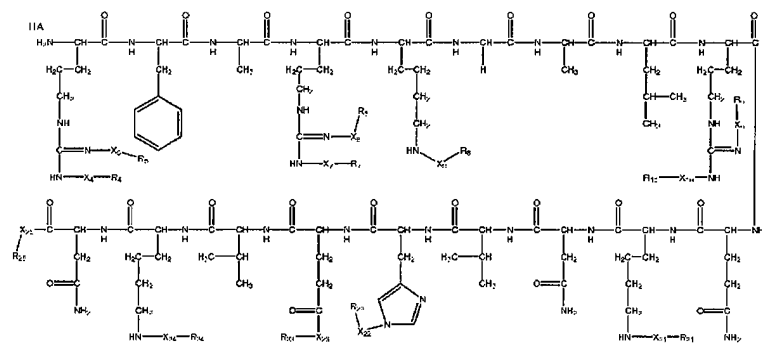
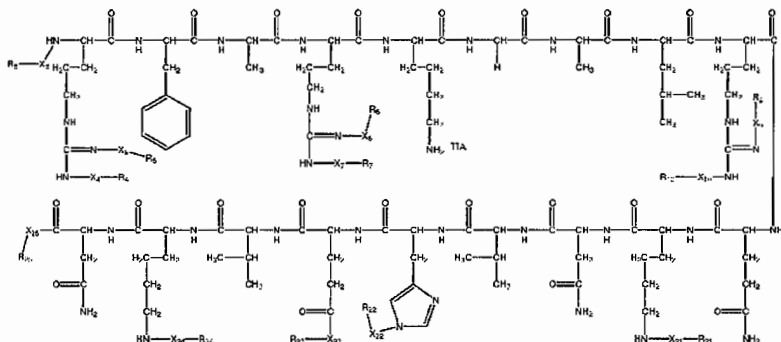


Figura 1-150



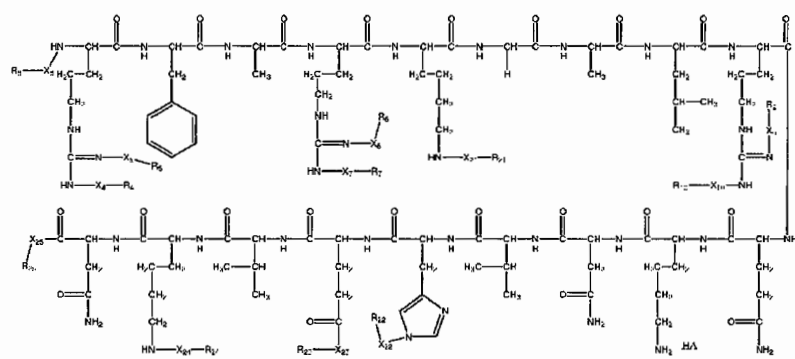
Estrutura 279

Figura 1-151



Estrutura 280

Figura 1-152



Estrutura 281

Figura 1-153

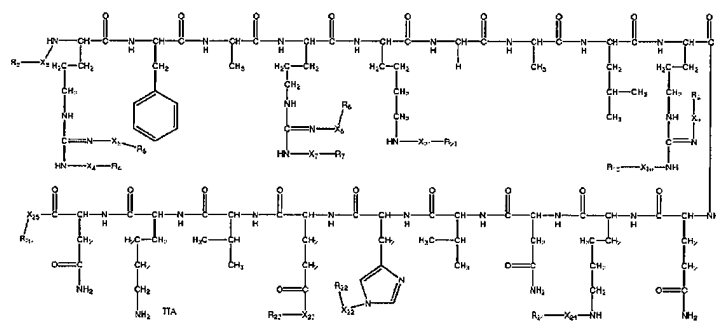


Figura 1-154

Estrutura 282

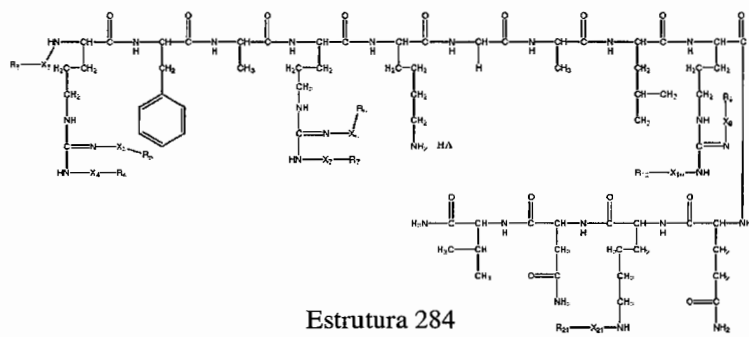
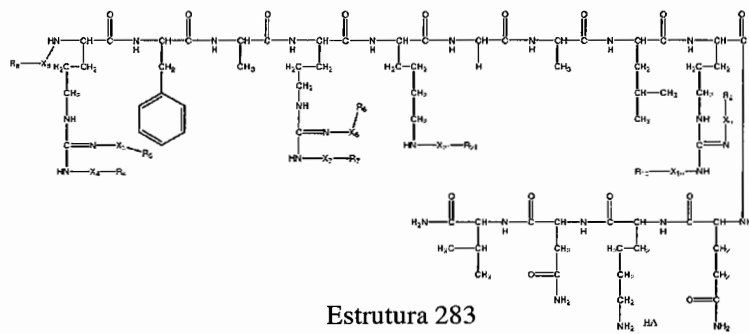


Figura 1-155

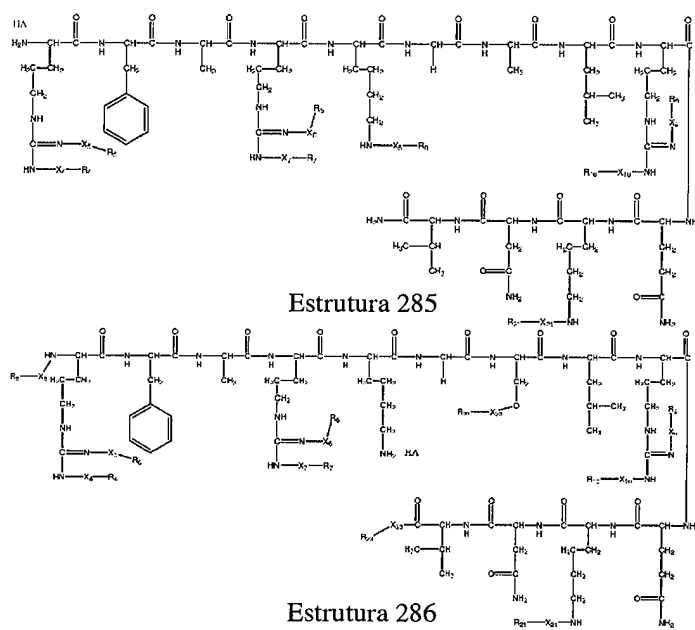
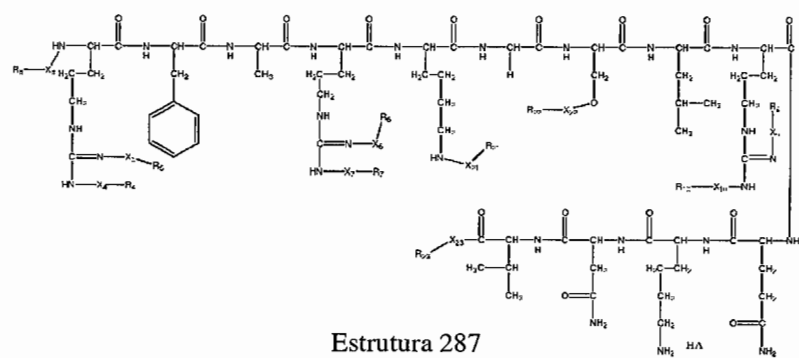
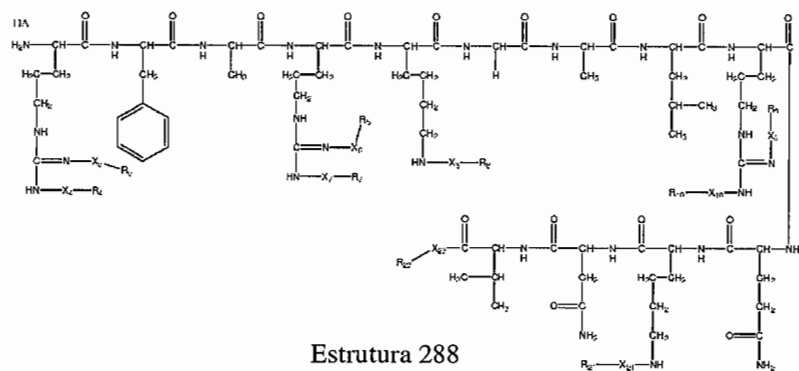


Figura 1-156



Estrutura 287



Estrutura 288

Figura 1-157

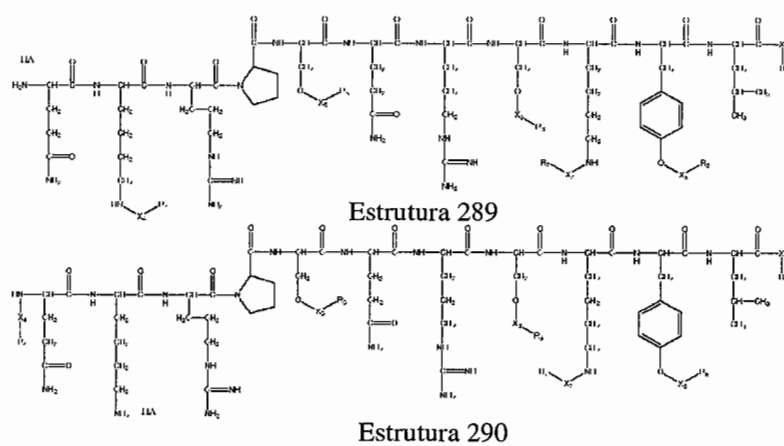
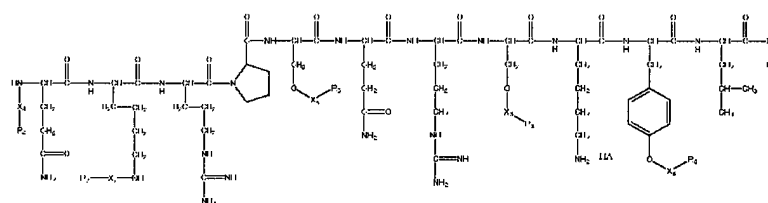
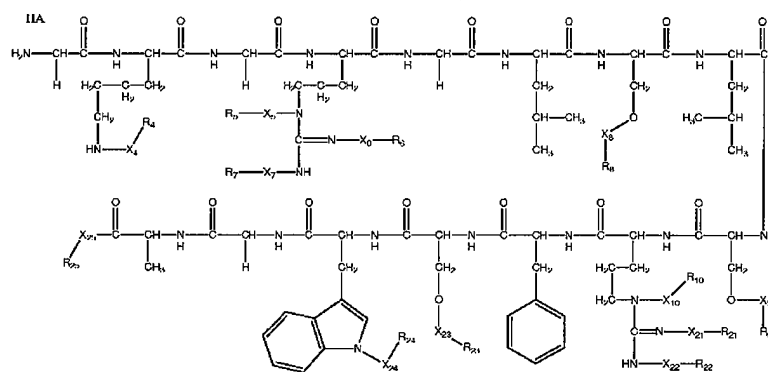


Figura 1-158

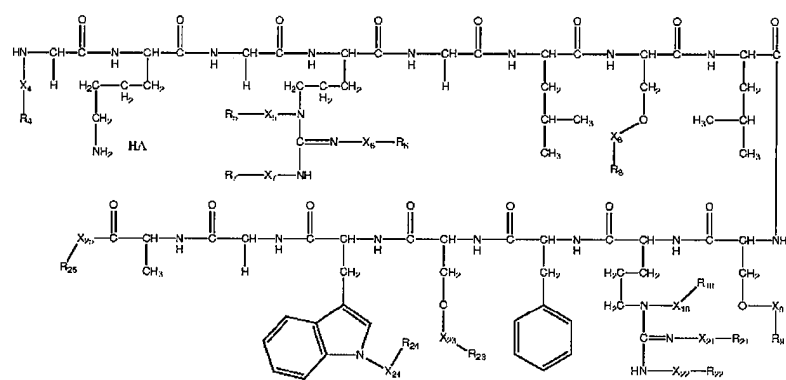


Estrutura 291

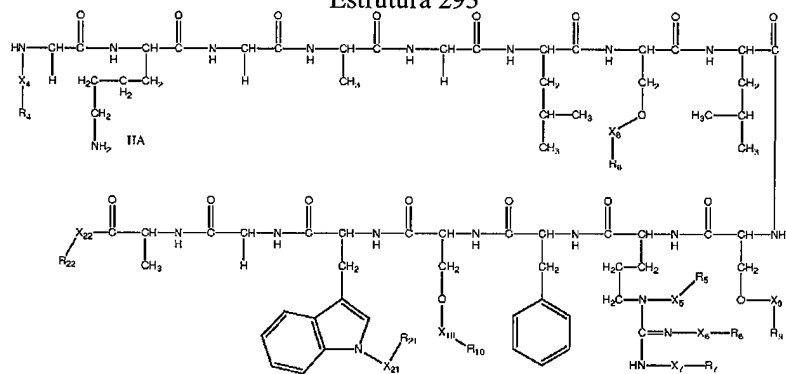


Estrutura 292

Figura 1-159

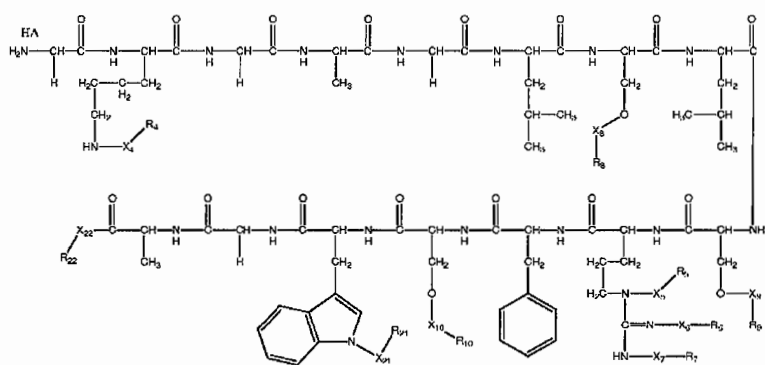


Estrutura 293

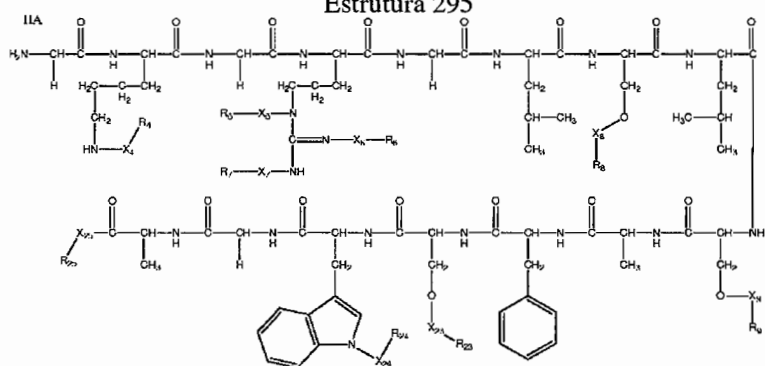


Estrutura 294

Figura 1-160

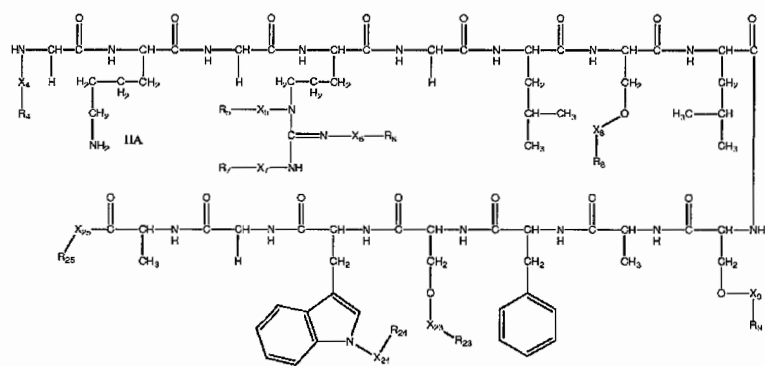


Estrutura 295



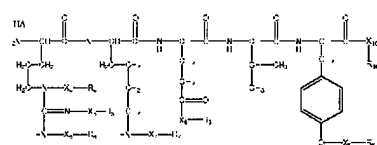
Estrutura 296

Figura 1-161

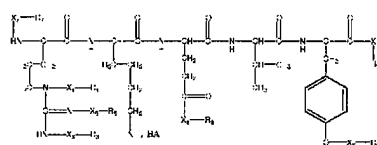


Estrutura 297

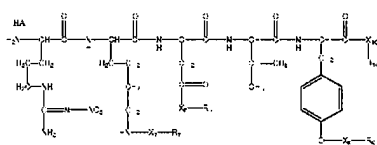
Figura 1-162



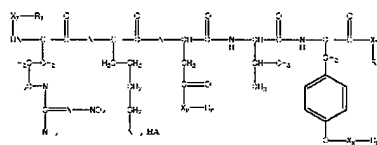
Estrutura 298



Estrutura 299

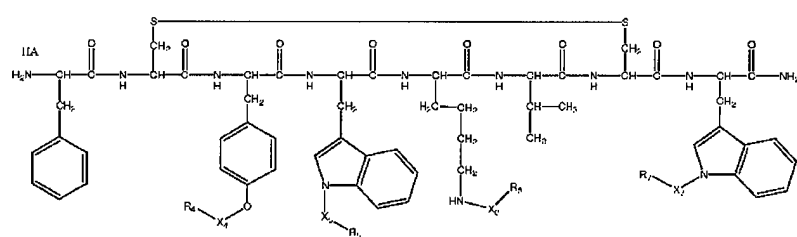


Estrutura 300

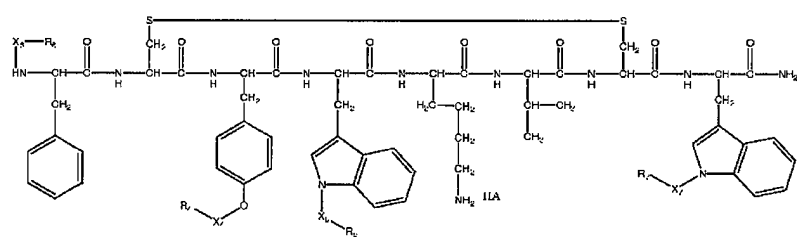


Estrutura 301

Figura 1-163

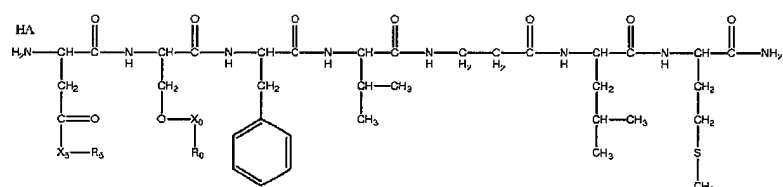


Estrutura 302

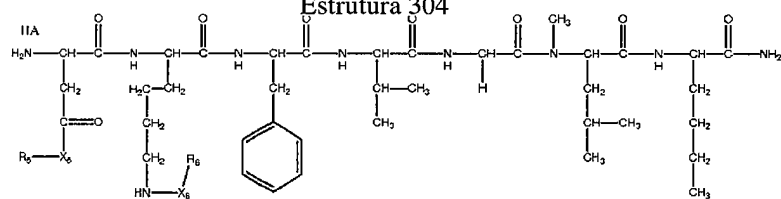


Estrutura 303

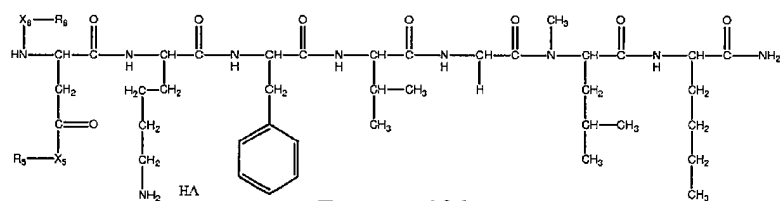
Figura 1-164



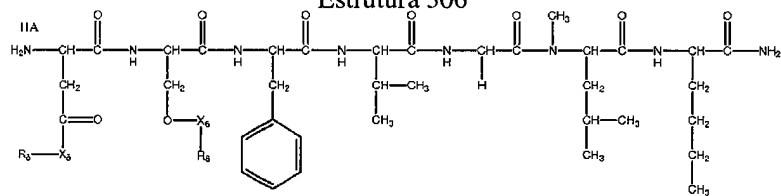
Estrutura 304



Estrutura 305



Estrutura 306



Estrutura 307

Figura 1-165

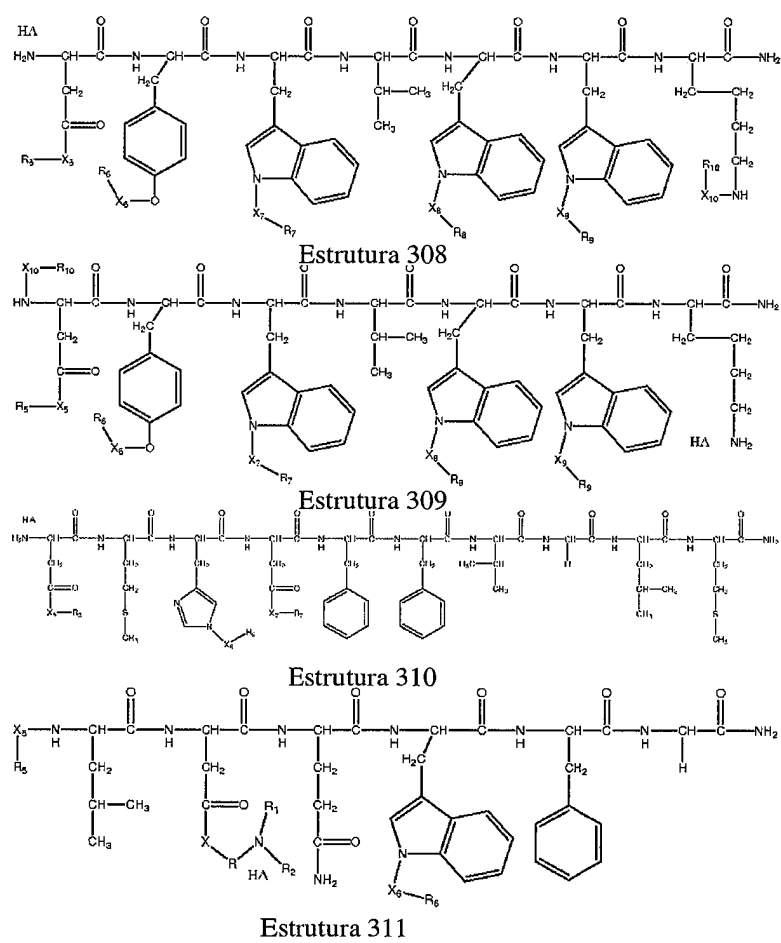
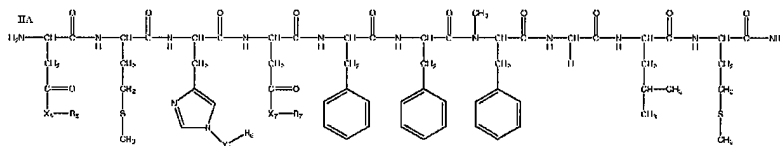
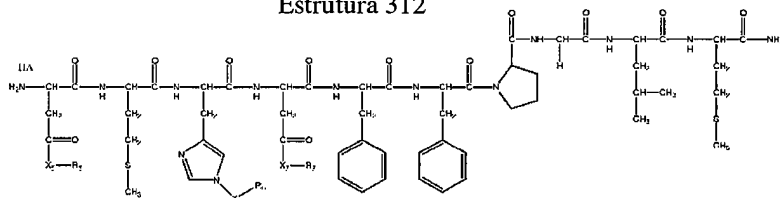


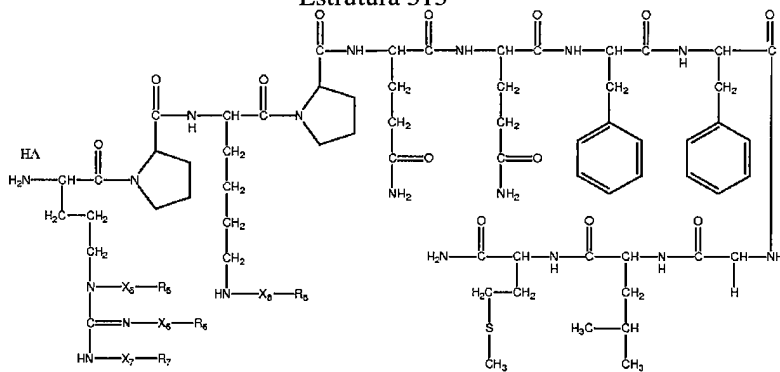
Figura 1-166



Estrutura 312



Estrutura 313



Estrutura 314

Figura 1-167

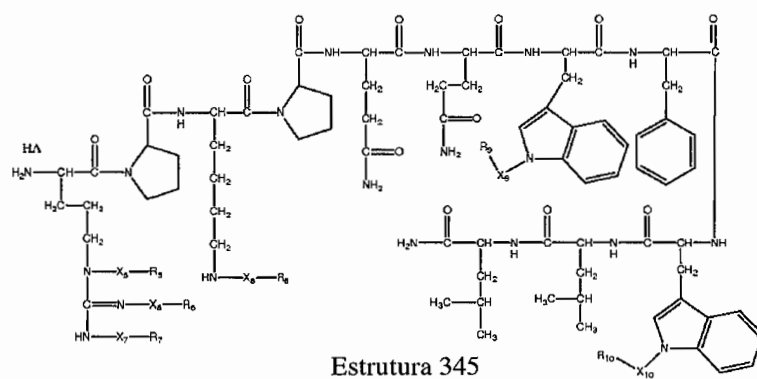


Figura 1-168

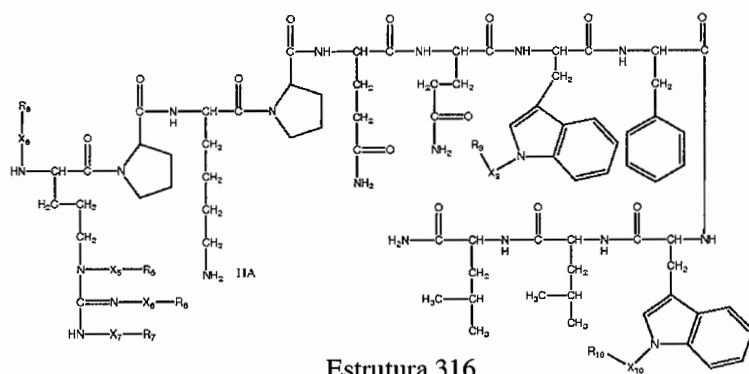
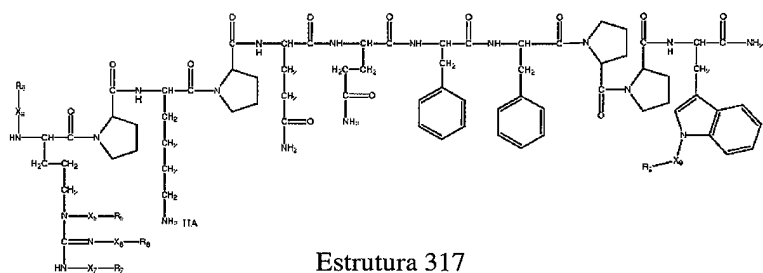
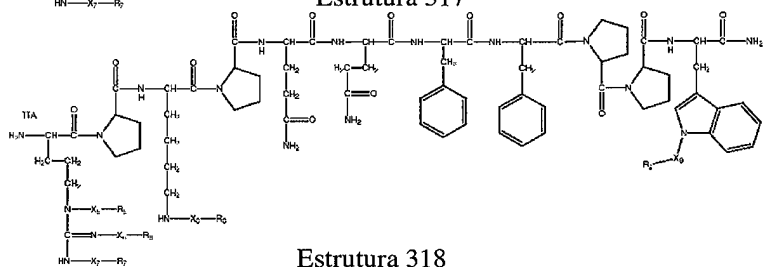


Figura 1-169



Estrutura 317



Estrutura 318

Figura 1-170

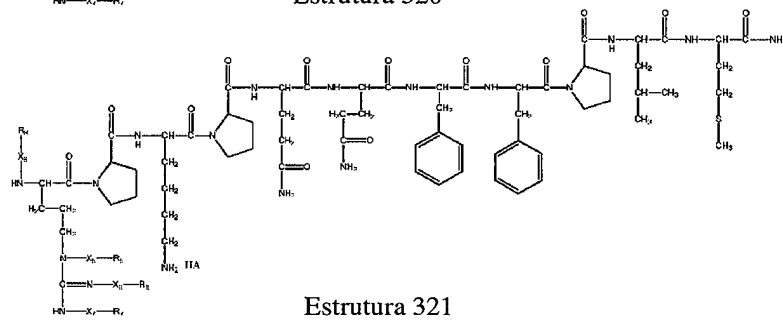
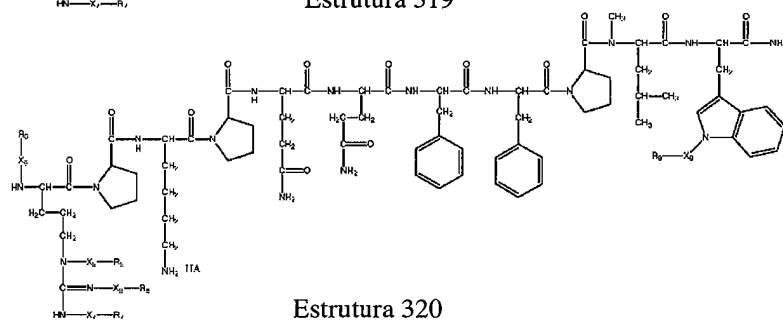
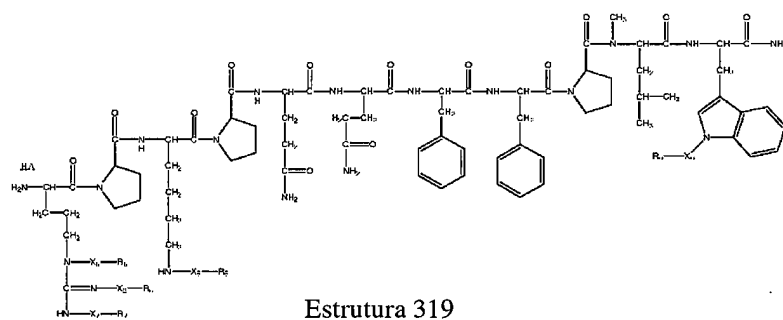


Figura 1-171



Figura 1-172

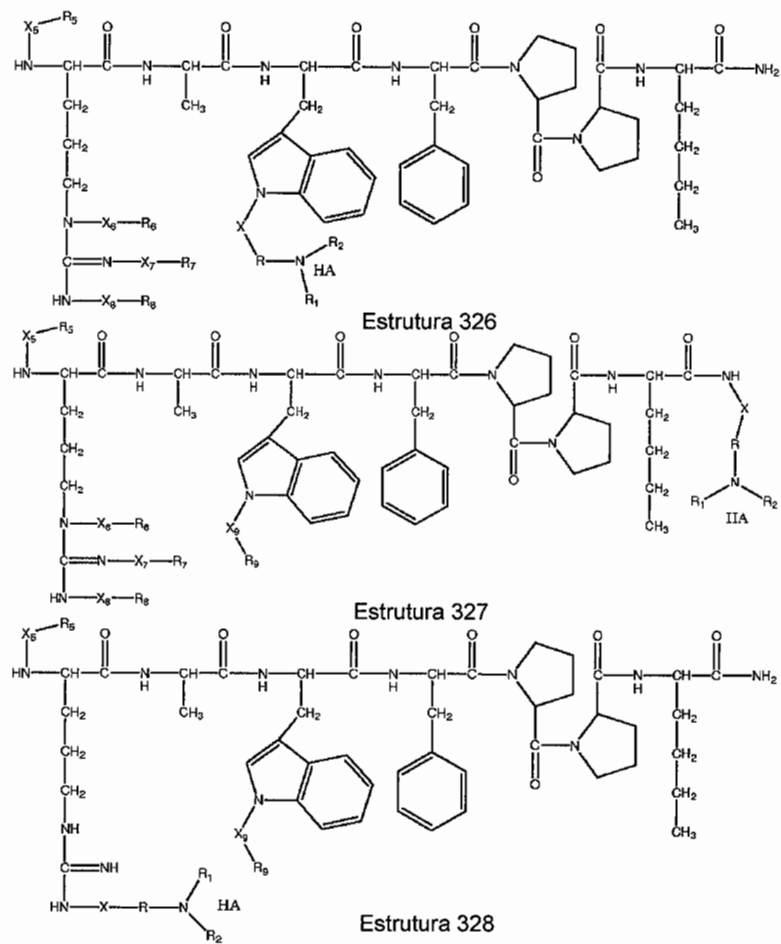
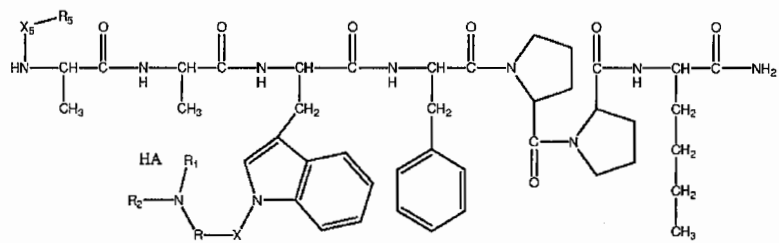
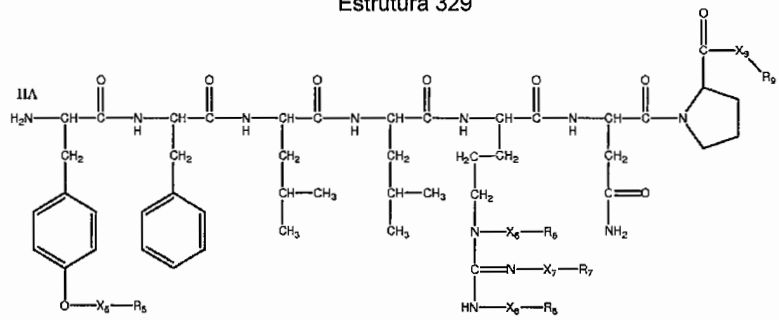


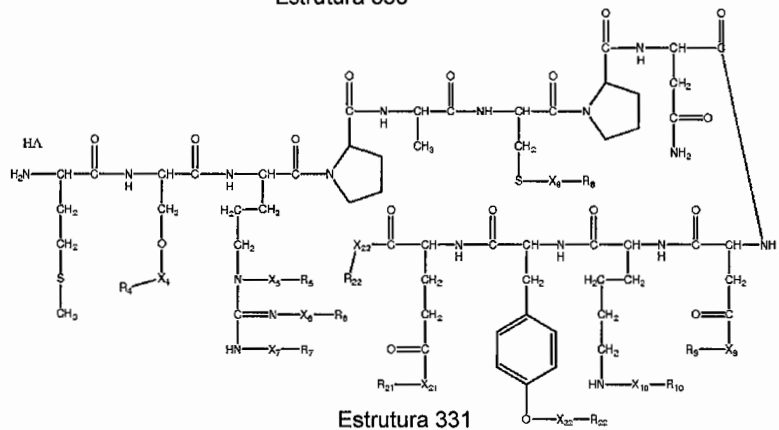
Figura 1-173



Estrutura 329



Estrutura 330



Estrutura 331

Figura 1-174

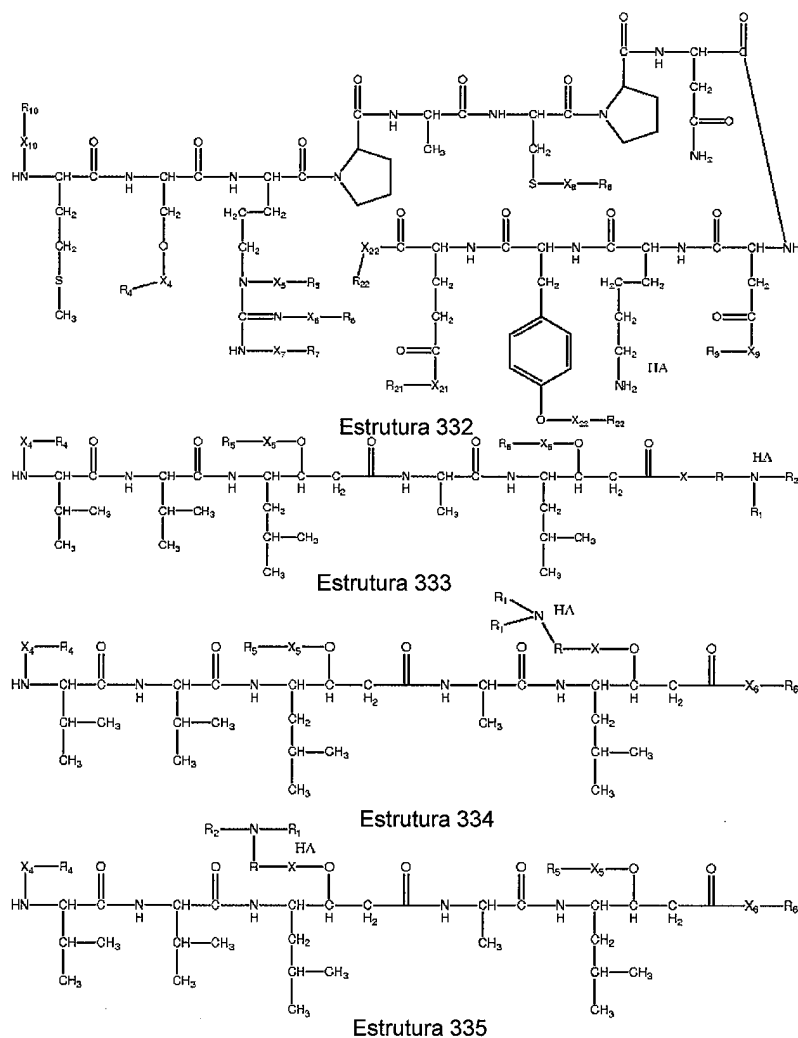
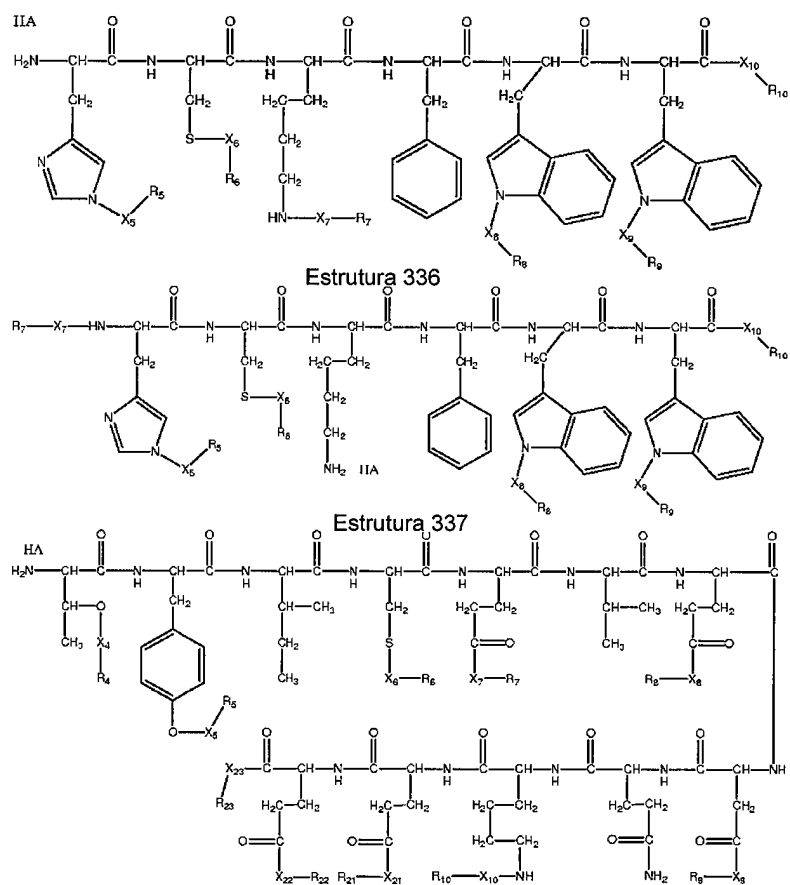
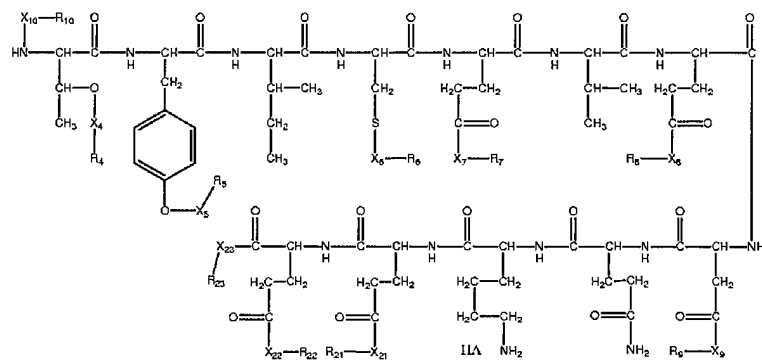


Figura 1-175

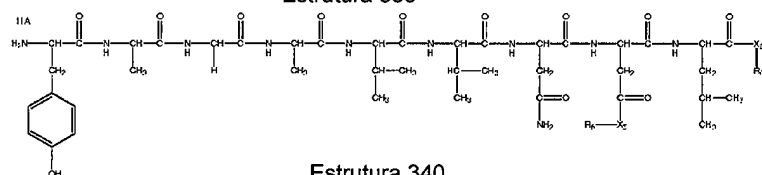


Estrutura 338

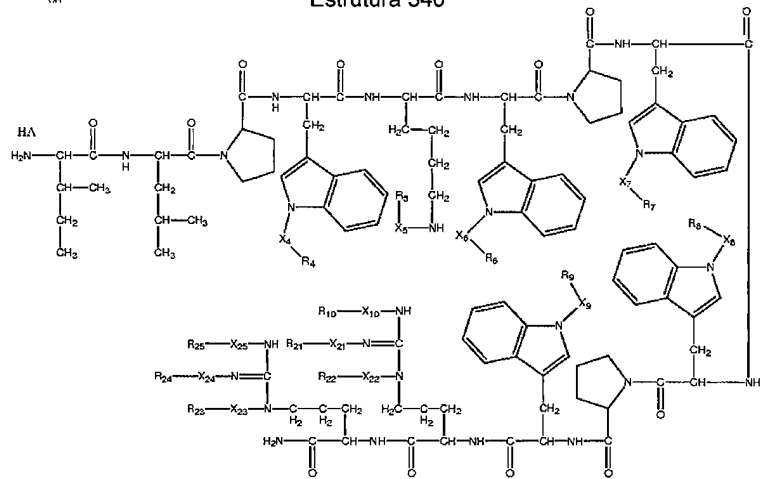
Figura 1-176



Estrutura 339

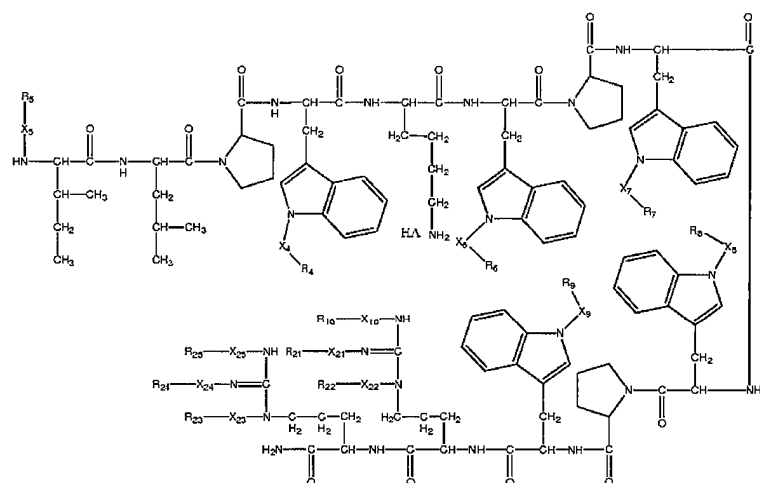


Estrutura 340

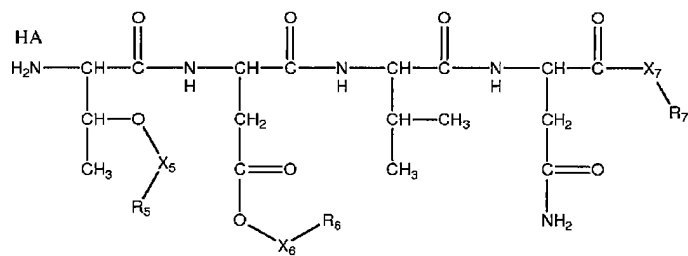


Estrutura 341

Figura 1-177



Estrutura 342



Estrutura 343

Figura 1-178

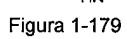


Figura 1-179

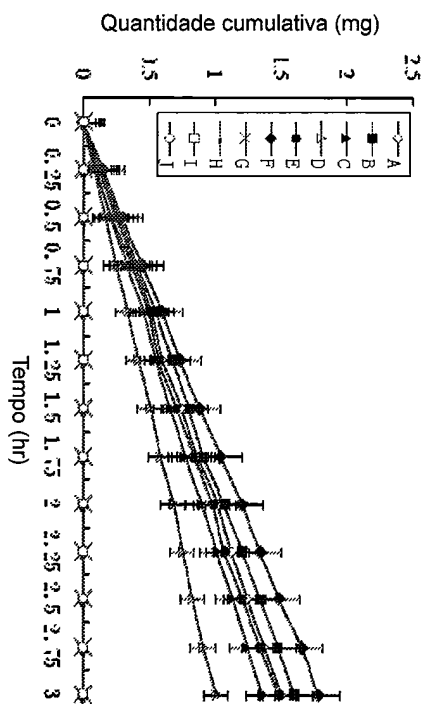


Figura 2