



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PEPTÍDEO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS OCULARES COMPREENDENDO O MESMO PEPTÍDEO COMO INGREDIENTE ATIVO"**.

Campo Técnico

[001] A presente invenção refere-se a novos peptídeos e composições farmacêuticas para o tratamento de doenças oculares que compreendem o mesmo que um ingrediente farmacêutico ativo.

Técnica Antecedente

[002] A síndrome do olho seco ou a ceratoconjuntivite seca pode ser definida, em um sentido amplo, como dano à superfície ocular devido a distúrbios da secreção lacrimal (Joossen C *et al.*, *Exp. Eye Res.*, 146: 172-8, 2016). Sabe-se que a síndrome do olho seco causa distúrbios na secreção lacrimal e danos e desconforto no globo ocular devido a uma combinação de vários fatores. Embora o início da síndrome do olho seco esteja intimamente relacionado à idade, sua incidência está aumentando em faixas etárias mais jovens devido a uma exposição prolongada a um ambiente seco, como o uso de lentes de contato, computadores e dispositivos inteligentes (Stern ME *et al.*, *Int. Rev. Immunol.*, 32: 19-41, 2013).

[003] Especificamente, a síndrome do olho seco reduz a secreção de muco dos epitélios da córnea e da conjuntiva e das células caliciformes secretoras de muco, resultando em uma diminuição acentuada na lubrificação do globo ocular. Mais adiante, a síndrome do olho seco causa danos à superfície da córnea, aumentando assim a penetração de um corante de fluoresceína na córnea. Estes sintomas da síndrome do olho seco podem ser avaliados como alterações na secreção lacrimal através do teste de Schirmer, que utiliza papel de cloreto de cobalto. Mais adiante, os danos à córnea que podem acompanhar a síndrome do olho seco podem ser facilmente avaliados usando

um corante fluorescente geral e um fluorofotômetro com lâmpada de fenda.

[004] Enquanto isso, a maioria dos tratamentos para a síndrome do olho seco está confinada a terapias com sintomas, cuja eficiência do tratamento é muitas vezes muito baixa. Atualmente, as lágrimas artificiais são a primeira escolha para o tratamento da síndrome do olho seco. Visto que as lágrimas artificiais como uma terapia representativa dos sintomas apenas complementam as lágrimas insuficientes; além disso, sofrem da desvantagem de que precisam ser administrados frequentemente aos olhos (Kim CS *et al.*, *Nutrients* 8. pii: E750, 2016). Hialuronato de sódio e colírios derivados de soro autólogo foram desenvolvidos e utilizados em pacientes que sofrem da síndrome do olho seco. Mais adiante, compostos sintéticos como rebamipida (OPC-127959) e diquafosol sódico, que promovem a secreção lacrimal e muco, foram desenvolvidos e utilizados. O uso prolongado destes medicamentos, no entanto, pode dar origem a vários efeitos colaterais, como hiperemia ocular e calcificação da córnea (Bernauer W *et al.*, *Br. J. Ophthalmol.*, 90: 285-8, 2006). Portanto, tem havido uma demanda pelo desenvolvimento de um agente terapêutico seguro e eficaz para o tratamento da síndrome do olho seco.

#### Descrição da Invenção

##### **Problema a ser Resolvido pela Invenção**

[005] Portanto, os presentes inventores se esforçaram para desenvolver agentes terapêuticos seguros e eficazes para o tratamento de uma doença ocular e, como resultado, completaram a presente invenção por meio da síntese de novos peptídeos, administrando-os aos olhos de ratos com síndrome do olho seco e confirmando o efeito de proteção ocular através do teste de Schirmer e do teste de deposição de corante fluorescente.

##### **Meios para Resolver o Problema**

[006] A fim de alcançar o objetivo da presente invenção, um aspecto da presente invenção fornece um composto representado por Fórmula 1.

[007] Mais adiante, outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys.

[008] Além disso, ainda outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys.

[009] Mais adiante, ainda outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa.

[0010] Além disso, ainda outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys.

[0011] Mais adiante, ainda outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo qualquer uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala, HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu, <sub>D</sub>-HyP(2R, 4S)-Gly-<sub>D</sub>-Gln-<sub>D</sub>-Leu-Gly-<sub>D</sub>-Leu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly, HyP-Gly-Gln-<sub>D</sub>-Leu-Gly, e <sub>D</sub>-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly.

[0012] Além disso, ainda outro aspecto da presente invenção fornece um composto representado por Fórmula 8.

[0013] Mais adiante, ainda outro aspecto da presente invenção fornece um composto representado por Fórmula 10.

[0014] Além disso, ainda outro aspecto da presente invenção fornece uma composição farmacêutica para tratar uma doença ocular, que compreende o composto ou o peptídeo como um ingrediente farmacêutico ativo.

[0015] Mais adiante, ainda outro aspecto da presente invenção fornece um método para tratar uma doença ocular, que compreende administrar o composto ou o peptídeo a um indivíduo.

### **Efeitos da Invenção**

[0016] Quando um novo peptídeo da presente invenção é administrado ao olho, ele aumenta a quantidade de secreção lacrimal e se recupera, promovendo a recuperação da córnea danificada. Portanto, eles podem ser utilizados vantajosamente como agentes terapêuticos para o tratamento de doenças oculares.

### Breve Descrição dos Desenhos

[0017] Fig.1 é um diagrama mostrando a sequência e características dos peptídeos preparados de acordo com uma modalidade da presente invenção.

[0018] Fig.2 é um diagrama mostrando um processo para sintetizar os peptídeos preparados de acordo com uma modalidade da presente invenção.

[0019] Fig. 3 é um diagrama mostrando um procedimento de purificação dos peptídeos preparados de acordo com uma modalidade da presente invenção.

[0020] Fig. 4 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-001 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0021] Fig. 5 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-002 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0022] Fig. 6 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-003 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0023] Fig. 7 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-004 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção atra-

vés de HPLC.

[0024] Fig. 8 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-005 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0025] Fig. 9 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-006 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0026] Fig. 10 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-007 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0027] Fig. 11 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-008 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0028] Fig. 12 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-009 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0029] Fig. 13 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-010 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0030] Fig. 14 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-011 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0031] Fig. 15 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-012 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0032] Fig. 16 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-013 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0033] Fig. 17 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-014 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção atra-

vés de HPLC.

[0034] Fig. 18 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-015 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0035] Fig. 19 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-016 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0036] Fig. 20 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-017 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0037] Fig. 21 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-018 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0038] Fig. 22 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-019 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0039] Fig. 23 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-020 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0040] Fig. 24 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-021 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0041] Fig. 25 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-022 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0042] Fig. 26 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-023 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0043] Fig. 27 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-024 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção atra-

vés de HPLC.

[0044] Fig. 28 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-025 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0045] Fig. 29 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-026 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0046] Fig. 30 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-027 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0047] Fig. 31 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-028 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0048] Fig. 32 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-029 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0049] Fig. 33 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-030 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0050] Fig. 34 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-031 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0051] Fig. 35 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-032 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0052] Fig. 36 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-033 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0053] Fig. 37 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-034 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção atra-

vés de HPLC.

[0054] Fig. 38 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-035 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0055] Fig. 39 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-036 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0056] Fig. 40 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-037 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0057] Fig. 41 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-038 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0058] Fig. 42 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-039 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0059] Fig. 43 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-040 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0060] Fig. 44 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-041 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0061] Fig. 45 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-042 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0062] Fig. 46 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-043 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0063] Fig. 47 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-044 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção atra-

vés de HPLC.

[0064] Fig. 48 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-045 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0065] Fig. 49 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-047 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0066] Fig. 50 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-048 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0067] Fig. 51 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-049 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0068] Fig. 52 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-050 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0069] Fig. 53 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-051 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0070] Fig. 54 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-052 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0071] Fig. 55 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-053 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0072] Fig. 56 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-054 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0073] Fig. 57 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-055 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção atra-

vés de HPLC.

[0074] Fig. 58 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-056 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0075] Fig. 59 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-057 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0076] Fig. 60 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-058 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0077] Fig. 61 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-059 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0078] Fig. 62 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-060 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0079] Fig. 63 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-064 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0080] Fig. 64 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-066 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0081] Fig. 65 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-072 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0082] Fig. 66 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-073 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0083] Fig. 67 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-074 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção atra-

vés de HPLC.

[0084] Fig. 68 é um diagrama confirmando a pureza de YDE-075 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de HPLC.

[0085] Fig. 69 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-001 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0086] Fig. 70 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-002 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0087] Fig. 71 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-003 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0088] Fig. 72 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-004 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0089] Fig. 73 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-005 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0090] Fig. 74 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-006 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0091] Fig. 75 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-007 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0092] Fig. 76 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-008 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0093] Fig. 77 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-009 preparado de acordo com uma modalidade da presente in-

venção através de Massa Iônica.

[0094] Fig. 78 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-010 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0095] Fig. 79 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-011 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0096] Fig. 80 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-012 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0097] Fig. 81 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-013 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0098] Fig. 82 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-014 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[0099] Fig. 83 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-015 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00100] Fig. 84 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-016 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00101] Fig. 85 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-017 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00102] Fig. 86 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-018 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00103] Fig. 87 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-019 preparado de acordo com uma modalidade da presente in-

venção através de Massa Iônica.

[00104] Fig. 88 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-020 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00105] Fig. 89 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-021 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00106] Fig. 90 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-022 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00107] Fig. 91 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-023 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00108] Fig. 92 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-024 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00109] Fig. 93 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-025 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00110] Fig. 94 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-026 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00111] Fig. 95 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-027 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00112] Fig. 96 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-028 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00113] Fig. 97 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-029 preparado de acordo com uma modalidade da presente in-

venção através de Massa Iônica.

[00114] Fig. 98 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-030 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00115] Fig. 99 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-031 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00116] Fig. 100 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-032 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00117] Fig. 101 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-033 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00118] Fig. 102 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-034 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00119] Fig. 103 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-035 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00120] Fig. 104 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-036 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00121] Fig. 105 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-037 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00122] Fig. 106 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-038 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00123] Fig. 107 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-039 preparado de acordo com uma modalidade da presente in-

venção através de Massa Iônica.

[00124] Fig. 108 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-040 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00125] Fig. 109 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-041 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00126] Fig. 110 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-042 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00127] Fig. 111 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-043 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00128] Fig. 112 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-044 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00129] Fig. 113 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-045 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00130] Fig. 114 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-047 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00131] Fig. 115 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-048 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00132] Fig. 116 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-049 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00133] Fig. 117 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-050 preparado de acordo com uma modalidade da presente in-

venção através de Massa Iônica.

[00134] Fig. 118 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-051 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00135] Fig. 119 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-052 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00136] Fig. 120 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-053 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00137] Fig. 121 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-054 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00138] Fig. 122 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-055 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00139] Fig. 123 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-056 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00140] Fig. 124 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-057 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00141] Fig. 125 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-058 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00142] Fig. 126 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-059 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00143] Fig. 127 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-060 preparado de acordo com uma modalidade da presente in-

venção através de Massa Iônica.

[00144] Fig. 128 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-064 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00145] Fig. 129 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-066 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00146] Fig. 130 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-072 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00147] Fig. 131 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-073 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00148] Fig. 132 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-074 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00149] Fig. 133 é um diagrama confirmando o peso molecular de YDE-075 preparado de acordo com uma modalidade da presente invenção através de Massa Iônica.

[00150] Fig. 134 é uma fotografia mostrando um procedimento de excisão da glândula lacrimal extraorbital.

[00151] Fig. 135 é um diagrama mostrando uma alteração no peso corporal de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-001 to YDE-028.

[00152] Fig. 136 é um diagrama mostrando uma alteração no peso corporal de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-029 a YDE-043.

[00153] Fig. 137 é uma fotografia mostrando um procedimento de administrar um agente aos olhos de um modelo de rato.

[00154] Fig. 138 é uma fotografia mostrando um procedimento de

medir a quantidade de secreção lacrimal de um modelo de rato usando papel de cloreto de cobalto.

[00155] Fig. 139 é uma fotografia que mostra os resultados da medição da quantidade de secreção lacrimal de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-001 a YDE-028 usando papel de cloreto de cobalto.

[00156] Fig. 140 é um diagrama mostrando as alterações na quantidade de secreção lacrimal de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-001 a YDE-028.

[00157] Fig. 141 é uma fotografia que mostra os resultados da medição da quantidade de secreção lacrimal de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-029 a YDE-043 usando papel de cloreto de cobalto.

[00158] Fig. 142 é um diagrama mostrando as alterações na quantidade de secreção lacrimal de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-029 a YDE-043.

[00159] Fig. 143 é uma fotografia mostrando um procedimento de administrar uma substância fluorescente aos olhos de um modelo de rato para confirmar danos à córnea.

[00160] Fig. 144 é uma fotografia mostrando os resultados da medição de danos à córnea de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-001 a YDE-028 usando uma substância fluorescente.

[00161] Fig. 145 é um diagrama mostrando a permeabilidade de um corante de fluorescência para confirmar a recuperação do dano à córnea de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-001 a YDE-028.

[00162] Fig. 146 é uma fotografia mostrando os resultados da medição de danos à córnea de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-029 a YDE-043 usando uma substância fluores-

cente.

[00163] Fig. 147 é um diagrama mostrando a permeabilidade de um corante de fluorescência para confirmar a recuperação do dano à córnea de um modelo de rato cujos olhos foram administrados com YDE-029 a YDE-043.

[00164] FIG. 148 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após 48 horas do tratamento de hEGF em células epiteliais da córnea humana da placa No. 1.

[00165] FIG. 149 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após 48 horas do tratamento de hEGF em em células epiteliais da córnea humana da placa No. 2.

[00166] FIG. 150 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após 48 horas do tratamento de hEGF em células epiteliais da córnea humana da placa No. 3.

[00167] FIG. 151 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após 48 horas do tratamento de hEGF em células epiteliais da córnea humana da placa No. 4.

[00168] FIG. 152 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após 72 horas do tratamento de hEGF em células epiteliais da córnea humana da placa No. 1.

[00169] FIG. 153 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após 72 horas do tratamento de hEGF em células epiteliais da córnea humana da placa No. 2.

[00170] FIG. 154 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após 72 horas do tratamento de hEGF em células epiteliais da córnea humana da placa No. 3.

[00171] FIG. 155 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após 48 horas do tratamento de hEGF em células epiteliais da córnea humana da placa No. 4.

[00172] FIG. 156 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento

celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YY-101 em células epiteliais da córnea humana.

[00173] FIG. 157 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YY-102 em células epiteliais da córnea humana.

[00174] FIG. 158 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-011 em células epiteliais da córnea humana.

[00175] FIG. 159 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-038 em células epiteliais da córnea humana.

[00176] FIG. 160 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-042 em células epiteliais da córnea humana.

[00177] FIG. 161 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-043 em células epiteliais da córnea humana.

[00178] FIG. 162 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-044 em células epiteliais da córnea humana.

[00179] FIG. 163 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-045 em células epiteliais da córnea humana.

[00180] FIG. 164 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-049 em células epiteliais da córnea humana.

[00181] FIG. 165 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-054 em células epiteliais da córnea humana.

[00182] FIG. 166 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento

celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-057 em células epiteliais da córnea humana.

[00183] FIG. 167 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-058 em células epiteliais da córnea humana.

[00184] FIG. 168 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-059 em células epiteliais da córnea humana.

[00185] FIG. 169 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-060 em células epiteliais da córnea humana.

[00186] FIG. 170 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-072 em células epiteliais da córnea humana.

[00187] FIG. 171 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-073 em células epiteliais da córnea humana.

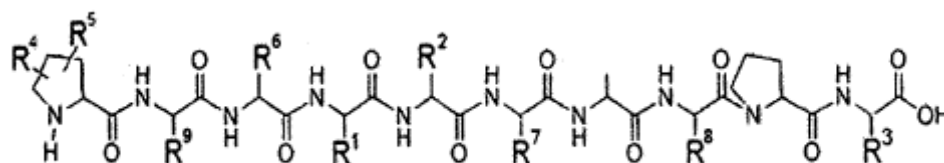
[00188] FIG. 172 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-074 em células epiteliais da córnea humana.

[00189] FIG. 173 é um diagrama mostrando a taxa de crescimento celular após (a) 48 horas ou (b) 72 horas do tratamento de YDE-075 em células epiteliais da córnea humana.

#### Descrição Detalhada da Invenção

[00190] A seguir, a presente invenção será descrita em detalhes.

[00191] Um aspecto da presente invenção fornece um composto representado por Fórmula 1.

Fórmula 1

[00192] Na fórmula acima,

$R^1$  a  $R^3$  são cada qual independentemente hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída,  $C_{1-10}$  alcóxi substituído ou não substituído,  $C_{1-10}$  haloalquila substituída ou não substituída,  $C_{2-10}$  alquenila substituída ou não substituída,  $C_{2-10}$  alquinila substituída ou não substituída,  $C_{1-10}$  alquilenos substituído ou não substituído,  $C_{1-10}$  alquenileno substituído ou não substituído,  $C_{1-10}$  alquinileno substituído ou não substituído,  $C_{5-12}$  arila substituída ou não substituída,  $C_{7-12}$  arilalquila substituída ou não substituída,  $C_{5-14}$  arilalquinila substituída ou não substituída,  $C_{8-16}$  arilalquenila substituída ou não substituída,  $C_{3-10}$  heteroalquila substituída ou não substituída,  $C_{3-10}$  cicloalquila substituída ou não substituída,  $C_{3-10}$  heterocicloalquila substituída ou não substituída, ou  $C_{5-12}$  heteroarila substituída ou não substituída, uma heteroalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila contendo pelo menos um dentre N, O, e S,

a substituição refere-se a uma substituição com um ou mais substituintes sem hidrogênio, cada substituinte sem hidrogênio sendo selecionado a partir do grupo consistindo em  $-X_1$ ,  $-R_a$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR_a$ ,  $-SR_a$ ,  $-S^-$ ,  $-N(R_a)_2$ ,  $-N^+(R_a)_3$ ,  $=NR_a$ ,  $-C(X_1)_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N-OH$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(=O)R_a$ ,  $-C(=O)R_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ ,  $-S(=O)_2O^-$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R_a$ ,  $-OS(=O)_2OR_a$ ,  $-S(=O)_2NR_a$ ,  $-S(=O)R_a$ ,  $-OP(=O)(OR_a)_2$ ,  $-C(=O)R_a$ , alquilenos- $C(=O)R_a$ ,  $-C(=S)R_a$ ,  $-C(=O)OR_a$ , alquilenos- $C(=O)OR_a$ ,  $-C(=O)O^-$ , alquilenos- $C(=O)O^-$ ,  $-C(=S)OR_a$ ,  $-C(=O)SR_a$ ,  $-C(=S)SR_a$ ,  $-C(=O)NR_aR_a$ , alquilenos- $C(=O)NR_aR_a$ ,  $-C(=S)NR_aR_a$ , e  $-C(-NR_a)NR_aR_a$ , cada  $X_1$  é independen-

temente selecionado a partir de F, Cl, Br, ou I, cada  $R_a$  é independentemente selecionado a partir de hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{5-12}$  arila,  $C_{7-12}$  arilalquila, ou heterociclo,


$R^4$  e  $R^5$  são cada qual independentemente hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída,  $-X_2$ ,  $-R_b$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-CH_2OR_b$ , ou  $-OR_b$ ,  $X_2$  é F, Cl, Br, ou I, e  $R_b$  é H,  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída,  $C_{5-12}$  arila substituída ou não substituída,  $C_{7-12}$  arilalquila substituída ou não substituída, ou heterociclo substituído ou não substituído,

$R^6$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída, o substituinte sendo  $-C(=O)NH_2$ ,

$R^7$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila, e

$R^8$  e  $R^9$  são cada qual independentemente hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila não substituída.

[00193] Na definição de  $R_b$ , a substituição refere-se a uma substituição com o substituinte sem hidrogênio.

[00194] De acordo com a convenção usada na técnica,  nas fórmulas aqui é usado para denotar uma ligação, onde uma porção ou um substituinte está ligado ao núcleo ou à estrutura de cadeia principal.

[00195] "Alquila" é um hidrocarboneto tendo átomos de carbono primário, secundário, terciário e/ou cíclico. Por exemplo, um grupo alquila pode ter 1 a 20 átomos de carbono (isto é,  $C_1-C_{20}$  alquila), 1 a 10 átomos de carbono (isto é,  $C_1-C_{10}$  alquila), ou 1 a 6 átomos de carbono (isto é,  $C_1-C_6$  alquila). Exemplos de um grupo alquila adequado incluem metila (Me,  $-CH_3$ ), etila (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-propila (n-Pr, n-propila,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-propila (i-Pr, i-propila,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-butila (n-Bu, n-butila,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-metil-1-propila (i-Bu, i-butila,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-butila (s-Bu, s-butila,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-metil-2-propila (t-Bu, t-butila,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-pentila (n-pentila, -

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-pentila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-pentila (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-2-butila (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-butila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-1-butila (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-1-butila (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1-hexila (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2-hexila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-hexila (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 2-metil-2-pentila (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3-metil-2-pentila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4-metil-2-pentila (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3-metil-3-pentila (-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2-metil-3-pentila (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,3-dimetil-2-butila (-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,3-dimetil-2-butila (-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), e octila (-CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>3</sub>), porém, não está limitado a estes.

[00196] "Alcóxi" refere-se a um grupo tendo a fórmula -O-alquila, em que o grupo alquila como definido acima é ligado ao composto de origem por um átomo de oxigênio. A porção alquila do grupo alcóxi pode ter 1 a 20 átomos de carbono (isto é, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alcóxi), 1 a 12 átomos de carbono (isto é, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alcóxi), ou 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi). Exemplos de um grupo alcóxi adequado incluem metóxi (-O-CH<sub>3</sub> ou -OMe), etóxi (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> ou -OEt), e t-butóxi (-OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> ou -O-tBu), porém, não está limitado a estes.

[00197] "Haloalquila" é um grupo alquila em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila como definido acima é substituído por um átomo de halogênio. A porção alquila do grupo haloalquila pode ter 1 a 20 átomos de carbono (isto é, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>haloalquila), 1 a 12 átomos de carbono (isto é, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> haloalquila), ou 1 a 6 átomos de carbono (isto é, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila). Exemplos de um grupo haloalquila adequado incluem -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CFH<sub>2</sub>, e -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, porém, não está limitado a estes.

[00198] "Alquenila" é um hidrocarboneto tendo átomos de carbono primário, secundário, terciário e/ou cíclico, e tendo pelo menos uma

região insaturada, isto é, uma ligação dupla  $sp^2$  carbono-carbono. Por exemplo, um grupo alquenila pode ter 2 a 20 átomos de carbono (isto é,  $C_2-C_{20}$ alquenila), 2 a 12 átomos de carbono (isto é,  $C_2-C_{12}$  alquenila), ou 2 a 6 átomos de carbono (isto é,  $C_2-C_6$  alquenila). Exemplos de um grupo alquenila adequado incluem vinila ( $-CH=CH_2$ ), alila ( $-CH_2CH=CH_2$ ), ciclopentenila ( $-C_5H_7$ ), e 5-hexenila ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ ), porém, não está limitado a estes.

[00199] "Alquinila" é um hidrocarboneto tendo átomos de carbono primário, secundário, terciário e/ou cíclico, e tendo pelo menos duas regiões insaturadas, isto é, uma ligação tripla  $sp$  carbono-carbono. Por exemplo, um grupo alquinila pode ter 2 a 20 átomos de carbono (isto é,  $C_2-C_{20}$  alquinila), 2 a 12 átomos de carbono (isto é,  $C_2-C_{12}$  alquinila), ou 2 a 6 átomos de carbono (isto é,  $C_2-C_6$  alquinila). Exemplos de um grupo alquenila adequado incluem acetilênico ( $-C\equiv CH$ ) e propargila ( $-CH_2C\equiv CH$ ), porém, não está limitado a estes.

[00200] "Alquileno" refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado que pode ser ramificado, linear ou cíclico e tem duas valências derivadas por uma remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo átomo de carbono ou dois átomos de carbono diferentes de um alceno de origem. Por exemplo, um grupo alquileno pode ter 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de um radical alquileno típico incluem metileno ( $-CH_2-$ ), 1,1-etileno ( $-CH(CH_3)-$ ), 1,2-etileno ( $-CH_2CH_2-$ ), 1,1-propileno ( $-CH(CH_2CH_3)-$ ), 1,2-propileno ( $-CH_2CH(CH_3)-$ ), 1,3-propileno ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), e 1,4-butileno ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ), porém, não está limitado a estes.

[00201] "Alquenileno" refere-se a um grupo hidrocarboneto insaturado que pode ser ramificado, linear e/ou cíclico e tem duas valências derivadas por uma remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo átomo de carbono ou dois átomos de carbono diferentes de um alceno

de origem. Por exemplo, um grupo alquenileno pode ter 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de um grupo alquenileno típico incluem 1,2-etileno (-CH=CH-), porém, não está limitado a este.

[00202] "Alquinileno" refere-se a um grupo hidrocarboneto insaturado que é ramificado, linear e/ou cíclico e tem duas valências derivadas por uma remoção de dois átomos de hidrogênio do mesmo átomo de carbono ou dois átomos de carbono diferentes de uma alcina de origem. Por exemplo, um grupo alquinileno pode ter 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Exemplos de um radical alquinileno típico incluem acetilenileno (-C≡C-), propargileno (-CH<sub>2</sub>C≡C-), e 4-pentinileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C-), porém, não está limitado a estes.

[00203] "Arila" refere-se a um grupo hidrocarboneto aromático derivado por uma remoção de um átomo de hidrogênio dos seis átomos de carbono de um sistema de anel aromático de origem. Por exemplo, um grupo arila pode ter de 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, ou 6 a 12 átomos de carbono. Exemplos de um grupo arila típico incluem um radical derivado de benzeno (por exemplo, fenila), benzeno substituído, naftaleno substituído ou não substituído, antraceno substituído ou não substituído, bifenilo substituído ou não substituído, e similares, porém, não está limitado a estes.

[00204] "Arilalquila" refere-se a um grupo alquila acíclico em que um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou outro sp<sup>3</sup>, é substituído por um grupo arila. Exemplos de um grupo arilalquila típico incluem benzila, 2-feniletan-1-ila, naftilmetila, 2-naftiletano-1-ila, naftobenzila, 2-naftofeniletano-1-ila, e similares (cada das quais é substituída ou não substituída), porém, não estão limitados a estas. Um grupo arilalquila pode ter 7 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, a porção alquila do mes-

mo pode ter 1 a 6 átomos de carbono, e a porção arila dos mesmos pode ter 6 a 14 átomos de carbono.

[00205] "Arilalquenila" refere-se a um radical alquenila acíclico em que um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou  $sp^3$  apenas de um átomo de carbono  $sp^2$  estar da mesma forma disponível, é substituído com um radical arila. A porção arila da arilalquenila pode ser, por exemplo, qualquer grupo arila descrito aqui, e a porção alquenila da arilalquenila pode compreender, por exemplo, quaisquer dos grupos alquenila descritos aqui. Um grupo arilalquenila pode ter 8 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, a porção alquenila do mesmo pode ter 2 a 6 átomos de carbono, e a porção arila do mesmo pode ter 6 a 14 átomos de carbono.

[00206] "Cicloalquila" refere-se a um monociclo ou policiclo saturado que compreende apenas átomos de carbono no anel. Um grupo cicloalquila pode ter 3 a 7 átomos de carbono como um monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como uma biciclo e até cerca de 20 átomos de carbono como um policiclo. Uma cicloalquila monocíclica tem 3 a 6 átomos no anel, mais tipicamente 5 ou 6 átomos no anel. Uma cicloalquila bicíclica pode ter 7 a 12 átomos no anel, dispostos em um sistema biciclo[4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6] ou 9 a 10 átomos no anel dispostos em um sistema biciclo[5,6] ou [6,6] ou em um anel ligado espiro. Exemplos não limitantes de uma cicloalquila monocíclica incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila (cada das quais pode ser substituída ou não substituída).

[00207] "Arilalquinila" refere-se a um grupo alcinila acíclico no qual um dos átomos de hidrogênio ligados a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou outro  $sp^3$ , embora um átomo de carbono  $sp$  também possa ser usado, é substituído por um grupo arila. A porção arila da arilalquinila pode ser, por exemplo, qual-

quer grupo arila descrito aqui e a porção alcinila da arilalquinila pode compreender, por exemplo, qualquer um dos grupos alquinila aqui descritos. Um grupo arilalquinila pode ter 8 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, a sua porção alquinila pode ter 2 a 6 átomos de carbono e a sua porção arila pode ter 6 a 14 átomos de carbono.

[00208] O termo "substituído" em relação a alquila, alquilenos, arila, arilalquila, heterociclila e similares, por exemplo, "alquila substituída", "alquilenos substituído", "arila substituída", "arilalquila substituída", "heterociclila substituída" e "carbociclila substituída (por exemplo, cicloalquila substituída)" significa que pelo menos um átomo de hidrogênio da alquila, alquilenos, arila, arilalquila, heterociclila ou carbociclila (por exemplo, cicloalquila) é cada qual independentemente substituído por um substituinte não hidrogênio. Exemplos do substituinte típico incluem -X, -R, -O-, =O, -OR, -SR, -S-, -NR<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>, =NR, -C(X)<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N-OH, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NRR, -S(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>R, -OS(=O)<sub>2</sub>OR, -S(=O)<sub>2</sub>NR, -S(=O)R, -OP(=O)(OR)<sub>2</sub>, -C(=O)R, alquilenos-C(=O)R, -C(S)R, -C(=O)OR, alquilenos-C(=O)OR, -C(=O)O<sup>-</sup>, alquilenos-C(=O)O<sup>-</sup>, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NRR, alquilenos-C(=O)NRR, -C(=S)NRR, e -C(-NR)NRR, em que X é cada qual independentemente halogênio tal como sF, Cl, Br, ou I, e R é independentemente H, alquila, arila, arilalquila, ou heterociclo, porém, não está limitado a estes. Os grupos alquilenos, alquilenos, e alquilenos podem da mesma forma ser similarmente substituídos.

[00209] Aqueles versados na técnica entenderão que quando uma porção tal como "alquila", "arila", "heterociclila" e similares é substituída por pelo menos um substituinte, elas podem opcionalmente ser referidas como uma porção "alquilenos", "arilenos", "heterociclileno" ou similares (isto é, pelo menos um átomo de hidrogênio da porção "alquila", "arila" ou "heterociclila" de origem é substituído pelo substituinte

como descrito aqui). Se a porção de "alquila", "arila", "heterociclila" ou similares é descrita aqui como "substituída" ou representada nos desenhos como substituída (ou opcionalmente substituída, por exemplo, o número de substituintes é 0 ou número positivo), o termo "alquila", "arila", "heterociclila" ou similares deve ser entendido como alternável com "alquilenos", "arilenos", "heterociclileno" ou similares.

[00210] Aqueles versados na técnica reconhecerão que os substituintes e outras porções do composto de Fórmula 1 devem ser selecionados de modo a fornecer um composto que seja suficientemente estável como um composto farmacologicamente útil que possa ser formulado em uma composição farmacêutica aceitável e estável. O composto de Fórmula 1 tendo tal estabilidade deve ser entendido como abrangido pelo escopo da presente invenção.

[00211] "Heteroalquila" refere-se a um grupo alquila no qual pelo menos um átomo de carbono é substituído por um heteroátomo como O, N ou S. Por exemplo, se um átomo de carbono do grupo alquila ligado a uma molécula de origem é substituído por um heteroátomo (por exemplo, O, N ou S), o grupo heteroalquila resultante pode ser um grupo alcóxi (por exemplo,  $-OCH_3$ ), um grupo amina (por exemplo,  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$ , ou similares), ou um grupo tioalquila (por exemplo,  $-SCH_3$ ), respectivamente. De um átomo de carbono não terminal do grupo alquila que não é ligado a uma molécula de origem é substituído por um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S), o grupo heteroalquila resultante pode ser um alquil éter (por exemplo,  $-CH_2CH_2-O-CH_3$  ou similares), uma alquilamina (por exemplo,  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$ , ou similares), ou um tioalquil éter (por exemplo,  $-CH_2-S-CH_3$ ), respectivamente. Se um átomo de carbono terminal do grupo alquila é substituído por um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S), o grupo heteroalquila resultante pode ser um grupo hidroxialquila (por exemplo,  $-CH_2CH_2-OH$ ), um grupo aminoalquila (por exemplo,  $-CH_2NH_2$ ), ou um

grupo alquiltiol (por exemplo,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$ ), respectivamente. Por exemplo, um grupo heteroalquila pode ter 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, ou 1 a 6 átomos de carbono. Um grupo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  heteroalquila refere-se a um grupo heteroalquila tendo 1 a 6 átomos de carbono.

[00212] O termo "heterociclo" ou "heterociclila" aqui utilizado inclui aqueles descritos nos documentos tal como Paquette, Leo A., Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968), especificamente os Capítulos 1, 3, 4, 6, 7, e 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs (John Wiley & Sons, New York, de 1950 ao presente), especificamente Volumes 13, 14, 16, 19, e 28; e J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566, porém, não está limitado a estes. Em uma modalidade específica da presente invenção, "heterociclo" inclui "carbociclo", como definido aqui, em que pelo menos um (por exemplo, 1, 2, 3 ou 4) átomo de carbono é substituído por um heteroátomo (por exemplo, O, N, ou S). O termo "heterociclo" ou "heterociclila" inclui anéis saturados, parcialmente insaturados e aromáticos (isto é, um anel heteroaromático). Heterociclo substituído, por exemplo, inclui um anel heterocíclico substituído por qualquer um dos substituintes aqui descritos, incluindo um grupo carbonila.

[00213] Exemplos de heterociclos incluem piridila, di-hidropiridila, tetra-hidropiridila (piperidila), tiazolila, tetra-hidrotiofenila, tetra-hidrotiofenila oxidada por enxofre, pirimidinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tetrazolila, benzofuranila, tianaftalenila, indolila, indolenila, quinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, piperidinila, 4-piperidinila, pirrolidinila, 2-pirrolidonila, pirrolinila, tetra-hidrofuranila, tetra-hidroquinolinila, tetra-hidroisoquinolinila, deca-hidroquinolinila, octa-hidroisoquinolinila, azocinila, triazinila, 6H-1,2,5-tiadiazinila, 2H,6H-1,5,2-ditiazinila, tienila, tiantrenila, piranila, isobenzofuranila, cromenila, xantenila, fenoxatinila, 2H-pirrolila, isotiazolila, isoxazolila, pirazinila,

piridazinila, indolizinila, isoindolila, 3H-indolila, 1H-indazolila, purinila, 4H-quinolizinila, ftalazinila, naftiridinila, quinoxalinila, quinazolinila, cinnolinila, fteridinila, 4aH-carbazolila, carbazolila,  $\beta$ -carbolinila, fenantridinila, acridinila, pirimidinila, fenantrolinila, fenazinila, fenotiazinila, furazanila, fenoxazinila, isocromanila, cromanila, imidazolidinila, imidazolinila, pirazolidinila, pirazolinila, piperazinila, indolinila, isoindolinila, quinclidinila, morfolinila, oxazolidinila, benzotriazolila, benzisoxazolila, oxindolila, benzoxazolinila, isotinoila, e bis-tetra-hidrofuranila (cada das quais pode ser substituída ou não substituída), porém, não estão limitados a estas.

[00214] Como um exemplo, um heterociclo ligado a carbono pode ser ligado na posição 2, 3, 4, 5 ou 6 da pirazina, na posição 3, 4, 5 ou 6 da piridazina, na posição 2, 4, 5 ou 6 da pirimidina, na posição 2, 3, 5 ou 6 da pirazina, na posição 2, 3, 4 ou 5 do furano, tetra-hidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol ou tetra-hidropirrol, na posição 2, 4 ou 5 do oxazol, imidazol ou tiazol, na posição 3, 4 ou 5 do isoxazol, pirazol ou isotiazol, na posição 2 ou 3 da aziridina, na posição 2, 3 ou 4 da azetidina, na posição 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 da quinolina, ou na posição 1, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 da isoquinolina, porém, não estão limitados a estes. Mais tipicamente, exemplos de um heterociclo ligado a carbono incluem 2-piridila, 3-piridila, 4-piridila, 5-piridila, 6-piridila, 3-piridazinila, 4-piridazinila, 5-piridazinila, 6-piridazinila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 6-pirimidinila, 2-pirazinila, 3-pirazinila, 5-pirazinila, 6-pirazinila, 2-tiazolila, 4-tiazolila e 5-tiazolila (cada uma das quais pode ser substituída ou não substituída).

[00215] Como um exemplo, um heterociclo ligado a nitrogênio pode ser ligado na posição 1 de aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina ou 1H-indazol, na posição 2 de isoindol ou isoind-

dolina, na posição 4 da morfolina e na posição 9 do carbazol ou  $\beta$ -carbolina (cada um dos quais pode ser substituído ou não substituído), porém, não estão limitados a estes. Mais tipicamente, exemplos de um heterociclo ligado a nitrogênio incluem 1-aziridinila, 1-azetidila, 1-pirrolila, 1-imidazolila, 1-pirazolila e 1-piperidinila (cada um dos quais pode ser substituído ou não substituído).

[00216] "Heterociclilalquila" refere-se a um radical alquila acíclico no qual um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono, tipicamente um átomo de carbono terminal ou  $sp^3$ , é substituído por um radical heterociclila (isto é, uma porção heterociclil-alquileno). Exemplos de um grupo heterociclilalquila típico incluem heterociclil- $CH_2$ -, 2-(heterociclil)etan-1-ila e similares, porém, não são limitados a estes. A porção "heterociclila" dos mesmos usada aqui inclui aqueles descritos no documento, como "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" e qualquer grupo heterociclila descrito acima. Aqueles cersados na técnica entenderão que, se o grupo resultante for quimicamente estável, o grupo heterociclila pode ser ligado à porção alquila da heterociclilalquila através de uma ligação carbono para carbono ou de carbono para heteroátomo. Um grupo heterociclilalquila pode ter 2 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, a porção alquila do grupo heterociclilalquila pode ter de 1 a 6 átomos de carbono e a porção heterociclila da mesma pode ter de 1 a 14 átomos de carbono. Exemplos de heterociclilalquila incluem um heterociclo de 5 membros contendo enxofre, oxigênio e/ou nitrogênio, como tiazolilmetila, 2-tiazoliletan-1-ila, imidazolilmetila, oxazolilmetila, tiaziazolilmetila e similares; e um heterociclo de 6 membros contendo enxofre, oxigênio e/ou nitrogênio, como piperidinilmetila, piperazinilmetila, morfolinilmetila, piridinilmetila, piridazilmetila, pirimidilmetila, pirazinilmetila e similares (cada uma dos quais pode ser substituída ou não substituída), porém, não estão limitados a estes.

[00217] "Heterociclilalquenila" refere-se a um radical alquenila ací-

clico no qual um dos átomos de hidrogênio ligado a um átomo de carbono, normalmente um átomo de carbono terminal ou  $sp^3$  (embora um átomo de carbono  $sp^2$  também possa ser usado), é substituído por um radical heterociclila (isto é, uma porção heterociclil-alcenileno). A porção heterociclila do grupo heterociclilalquenila inclui aqueles descritos no documento como "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" e qualquer grupo heterociclila aqui descrito. A porção alquenila do grupo heterociclilalquenila inclui qualquer grupo alquenila descrito aqui. Aquiles versados na técnica entenderão que, se o grupo resultante for quimicamente estável, o grupo heterociclila pode ser ligado à porção alquenila da heterociclilalquenila via uma ligação carbono para carbono ou uma ligação carbono para heteroátomo. Um grupo heterociclilalce- nila pode ter 3 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, a porção alque- nila do grupo heterociclilalquenila pode ter 2 a 6 átomos de carbono, e a porção heterociclila pode ter de 1 a 14 átomos de carbono.

[00218] "Heterociclilalquinila" refere-se a um radical alquinila acíclico no qual um dos átomos de hidrogênio ligado a um átomo de carbono, normalmente um átomo de carbono terminal ou  $sp^3$  (embora um átomo de carbono  $sp$  também possa ser usado), é substituído por um radical heterociclila (isto é, uma porção heterociclil-alquinileno). A porção heterociclila do grupo heterociclilalquinila inclui aqueles descritos no documento como "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" e qualquer grupo heterociclila aqui descrito. A porção alquinila do grupo heterociclilalquinila inclui qualquer grupo alquinila descrito aqui. Aquiles versados na técnica entenderão que, se o grupo resultante for quimicamente estável, o grupo heterociclila pode ser ligado à porção alquini- la da heterociclilalquinila via uma ligação carbono para carbono ou uma ligação carbono para heteroátomo. Um grupo heterociclilalquinila pode ter 3 a 20 átomos de carbono. Por exemplo, a porção alquinila do grupo heterociclilalquinila pode ter 2 a 6 átomos de carbono, e a sua

porção heterociclila pode ter 1 a 14 átomos de carbono.

[00219] "Heteroarila" refere-se a uma heterociclila aromática contendo pelo menos um heteroátomo no anel. Exemplos não limitantes de um heteroátomo adequado que podem estar contidos no anel aromático incluem oxigênio, enxofre e nitrogênio. Exemplos não limitantes de um anel heteroarila incluem todos os enumerados na definição de "heterociclila" aqui, incluindo piridinila, pirrolila, oxazolila, indolila, isoindolila, furinila, furanila, tienila, benzofuranila, benzotiofenila, carbazolila, imidazolila, tiazolila, isoxazolila, pirazolila, isotiazolila, quinolila, isoquinolila, piridazila, pirimidila, pirazila e similares (cada uma das quais pode ser substituída ou não substituída).

[00220] "Carbociclo" ou "carbociclila" refere-se a um anel saturado, parcialmente insaturado ou aromático tendo 3 a 7 átomos de carbono como um monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como um biciclo e até cerca de 20 átomos de carbono como um policiclo. Um carbociclo monocíclico tem 3 a 6 átomos no anel, mais tipicamente 5 ou 6 átomos no anel. Um carbociclo bicíclico tem 7 a 12 átomos no anel, dispostos em um sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] ou [6,6] ou 9 a 10 átomos no anel dispostos em um sistema biciclo[5,6] ou [6,6]. Exemplos de um carbociclo monocíclico ou bicíclico incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, 1-ciclopent-1-enila, 1-ciclopent-2-enila, 1-ciclopent-3-enila, ciclohexila, 1-ciclo-hex-1-enila, 1-ciclo-hex-2-enila, 1-ciclo-hex-3-enila, fenila e naftila (cada uma das quais pode ser substituída ou não substituída).

[00221] "Acila" refere-se a -C(=O)-alquila, -C(=O)-carbociclo (que é substituído ou não substituído) e -C(=O)-heterociclo (que é substituído ou não substituído), em que a porção alquila, carbociclo ou heterociclo é como aqui definida. Exemplos não limitantes de "acila" incluem -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -C(=O)-fenila (que é substituída ou não substituída), -C(=O)-ciclopropila (que é

substituída ou não substituída), -C(=O)-ciclobutila (que é substituída ou não substituída), -C(=O)-ciclopentila (que é substituída ou não substituída), -C(=O)-ciclo-hexila (que é substituída ou não substituída), e -C(=O)-piridila (que é substituída ou não substituída).

[00222] "Aril-heteroalquila" refere-se a uma heteroalquila como definido aqui, em que um átomo de hidrogênio (que pode ser ligado a um átomo de carbono ou a um heteroátomo) é substituído por um grupo arila, como aqui definido. Se o grupo resultante for quimicamente estável, o grupo arila pode ser ligado a um átomo de carbono do grupo heteroalquila ou ao heteroátomo do grupo heteroalquila. Por exemplo, um grupo aril-heteroalquila pode ter uma fórmula de -alquileno-O-arila, -alquileno-O-alquileno-arila, -alquileno-NH-arila, -alquileno-NH-alquileno-arila, -alquileno-S-arila, -alquileno-S-alquileno-arila, ou similares. Além disso, qualquer porção alquileno nas fórmulas acima pode ser ainda substituída por qualquer um dos substituintes aqui definidos ou exemplificados.

[00223] "Heteroarilalquila" refere-se a um grupo alquila como definido aqui, em que um átomo de hidrogênio é substituído por um grupo heteroarila como definido aqui. Exemplos não limitantes de heteroarilalquila incluem -CH<sub>2</sub>-piridinila, -CH<sub>2</sub>-pirrolila, -CH<sub>2</sub>-oxazolila, -CH<sub>2</sub>-indolila, -CH<sub>2</sub>-isoindolila, -CH<sub>2</sub>-furinila, -CH<sub>2</sub>-furanila, -CH<sub>2</sub>-tienila, -CH<sub>2</sub>-benzofuranila, -CH<sub>2</sub>-benzotiofenila, -CH<sub>2</sub>-carbazolila, -CH<sub>2</sub>-imidazolila, -CH<sub>2</sub>-tiazolila, -CH<sub>2</sub>-isoxazolila, -CH<sub>2</sub>-pirazolila, -CH<sub>2</sub>-isotiazolila, -CH<sub>2</sub>-quinolila, -CH<sub>2</sub>-isoquinolila, -CH<sub>2</sub>-piridazila, -CH<sub>2</sub>-pirimidila, -CH<sub>2</sub>-pirazila, -CH(CH<sub>3</sub>)-piridinila, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirrolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-oxazolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-indolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoindolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-furinila, -CH(CH<sub>3</sub>)-furanila, -CH(CH<sub>3</sub>)-tienila, -CH(CH<sub>3</sub>)-benzofuranila, -CH(CH<sub>3</sub>)-benzotiofenila, -CH(CH<sub>3</sub>)-carbazolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-imidazolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-tiazolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoxazolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirazolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-isotiazolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-quinolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-isoquinolila, -CH(CH<sub>3</sub>)-piridazila,

-CH(CH<sub>3</sub>)-pirimidila, -CH(CH<sub>3</sub>)-pirazila, e similares.

[00224] "Sililóxi" refere-se ao grupo -O-SiR<sub>3</sub>, em que R compreende alquila, arila (que é substituída ou não substituída), heteroarila (que é substituída ou não substituída), ou uma combinação das mesmas. Exemplos não limitantes de sililóxi incluem -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>tBu, -O-Si(tBu)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -O-Si(tBu)<sub>3</sub>, -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Ph, -O-Si(Ph)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, e -O-Si(Ph)<sub>3</sub>.


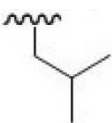
[00225] O termo "opcionalmente substituído" refere-se a uma porção particular (por exemplo, um grupo arila opcionalmente substituído) do composto de Fórmula 1 que tem um, dois ou mais substituintes.

[00226] O termo "éster do mesmo" refere-se a qualquer éster de um composto em que qualquer grupo funcional -COOH da molécula é substituída por um grupo funcional -COOR ou qualquer grupo funcional -OH da molécula é substituído por um -C(=O)OR. Aqui, a porção R do éster pode ser qualquer grupo contendo carbono que forma uma porção éster estável, que inclui, porém, não está limitada à, alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquilalquila, arila, arilalquila, heterociclila, heterociclilalquila, e derivados substituídos dos mesmos. Exemplos do éster pode da mesma forma incluir um éster tais como aqueles descritos acima de um "enol tautomérico" como descrito abaixo.

[00227] Na presente invenção, o composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser um isômero ótico tipo L ou D.

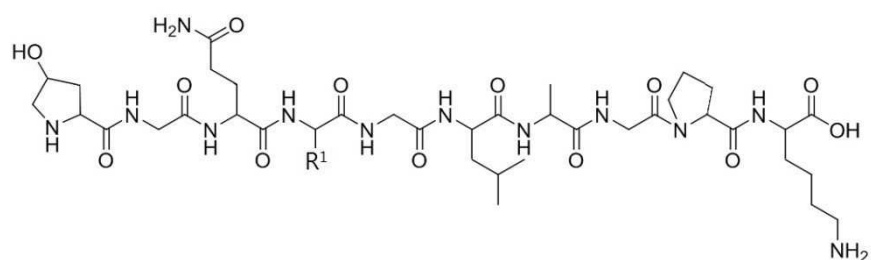
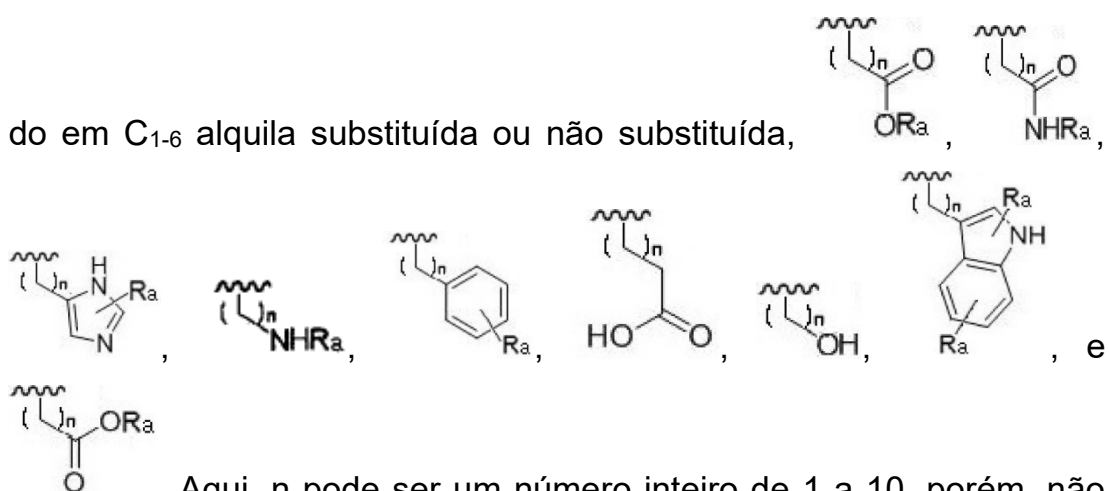
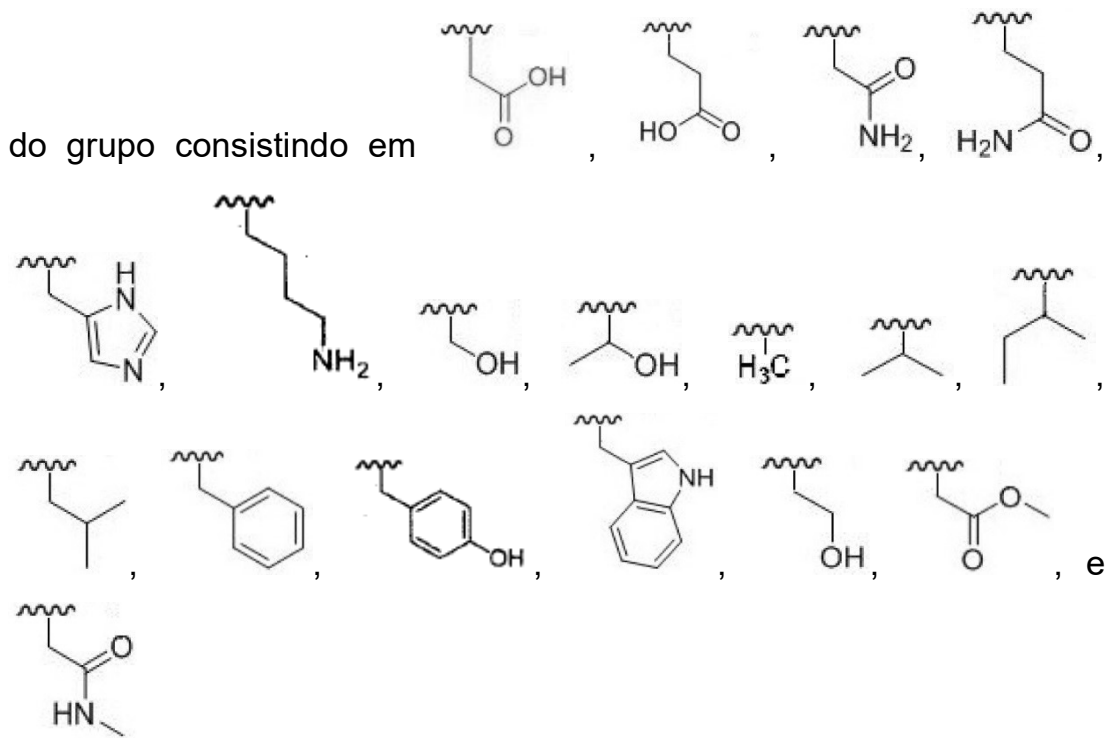
[00228] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser

representado pela Fórmula 1-1 quando R<sup>2</sup> for H, R<sup>3</sup> for  NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>

for -OH, R<sup>5</sup> for H, R<sup>6</sup> for , R<sup>7</sup> for , R<sup>8</sup> for H, e R<sup>9</sup> for H.

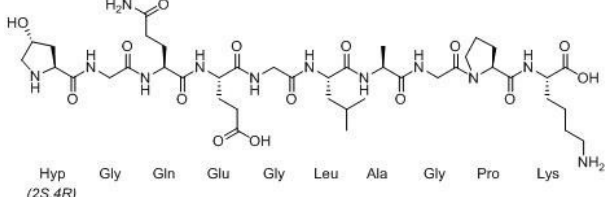
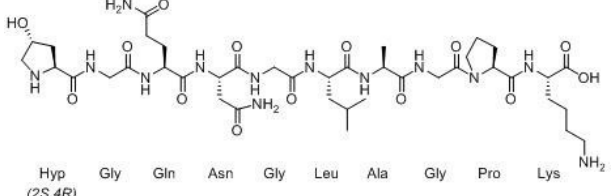
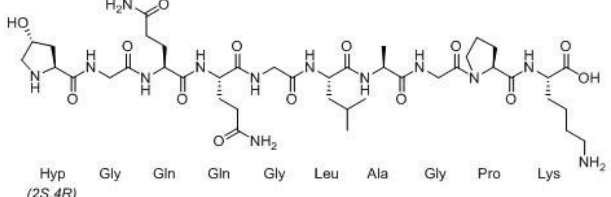
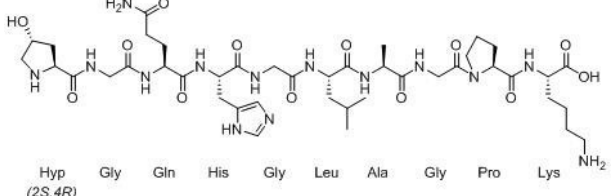
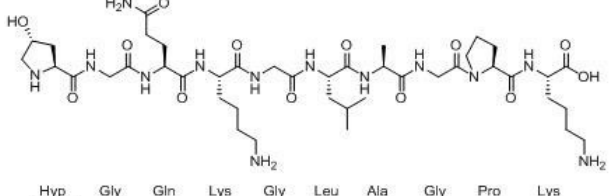
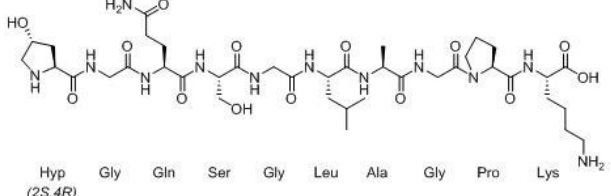
Mais adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-1 pode ser um isômero ótico tipo L ou D.

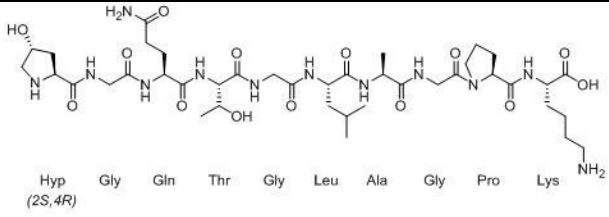
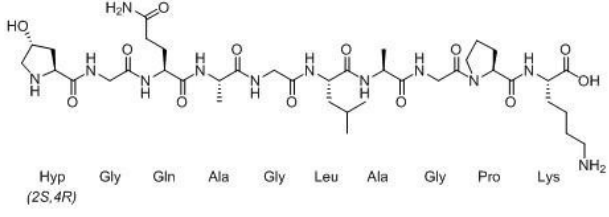
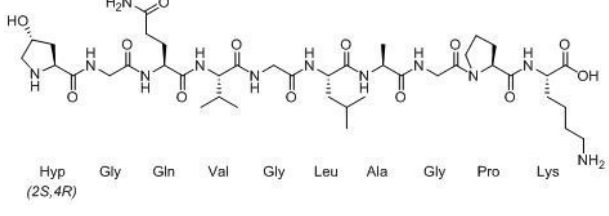
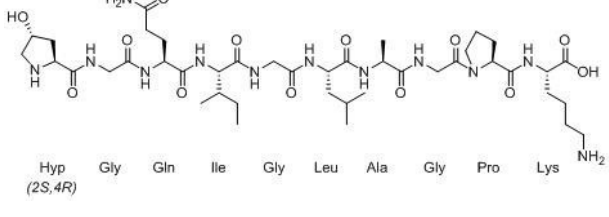
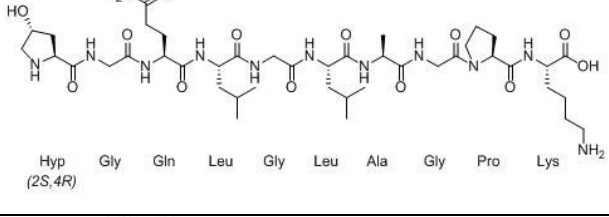
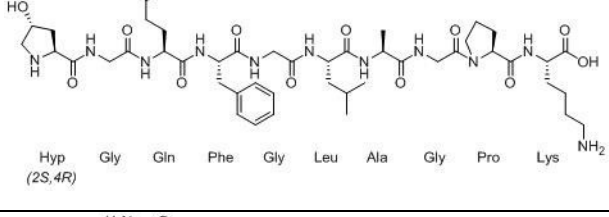
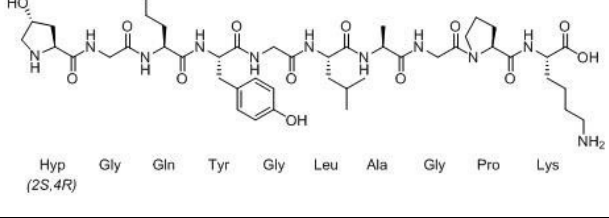
[Fórmula 1-1]

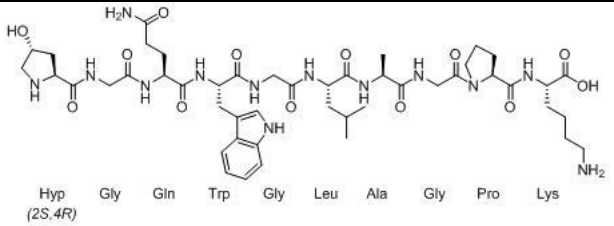
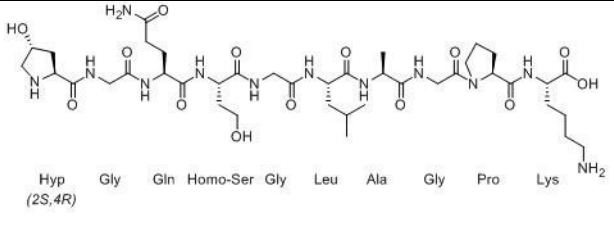
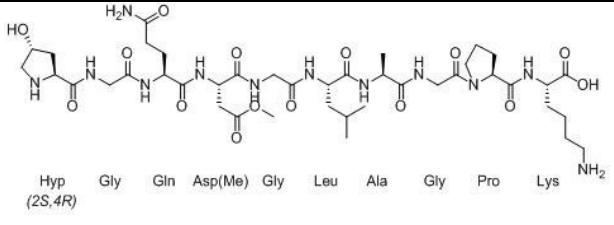
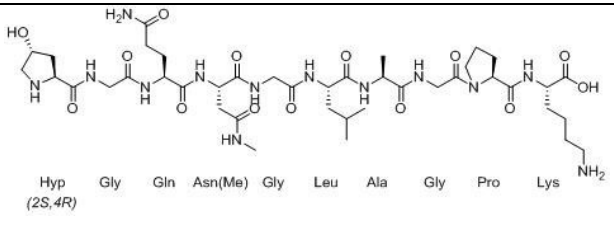
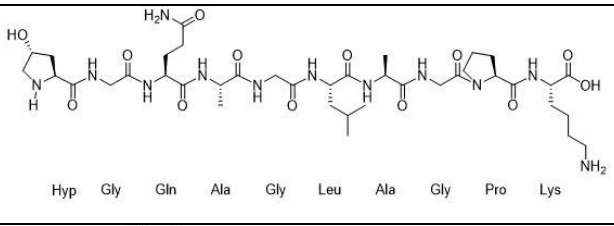
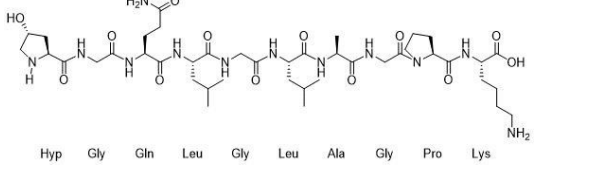
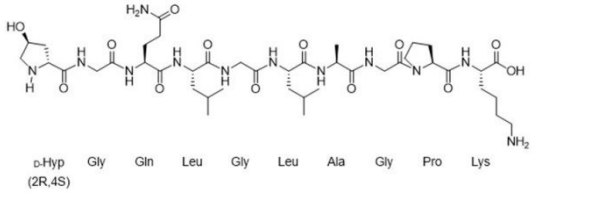
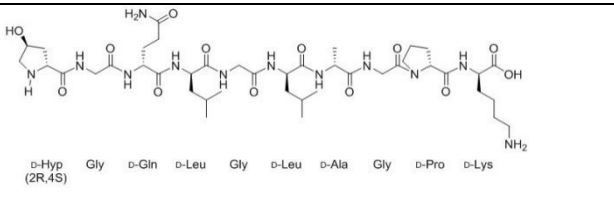
[00229] R<sup>1</sup> pode ser aquele selecionado a partir do grupo consistin-do em C<sub>1-6</sub> alquila substituída ou não substituída,. Aqui, n pode ser um número inteiro de 1 a 10, porém, não está limitado a estes. Ra pode ser hidrogênio ou C<sub>1-6</sub> alquila.[00230] Especificamente, R<sup>1</sup> pode ser aquele selecionado a partir

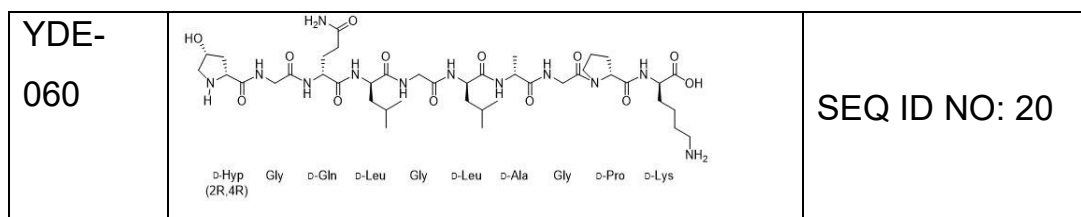
[00231] Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1

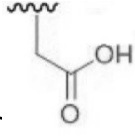
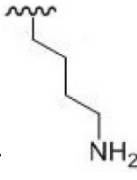
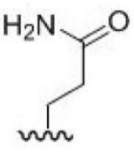
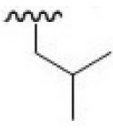
YDE-001	 <p>Hyp Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 1
YDE-002	 <p>Hyp Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 2
YDE-003	 <p>Hyp Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 3
YDE-004	 <p>Hyp Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 4
YDE-005	 <p>Hyp Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 5
YDE-006	 <p>Hyp Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 6

YDE-007	 <p>Hyp Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 7
YDE-008	 <p>Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 8
YDE-009	 <p>Hyp Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 9
YDE-010	 <p>Hyp Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 10
YDE-011	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 11
YDE-012	 <p>Hyp Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 12
YDE-013	 <p>Hyp Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 13

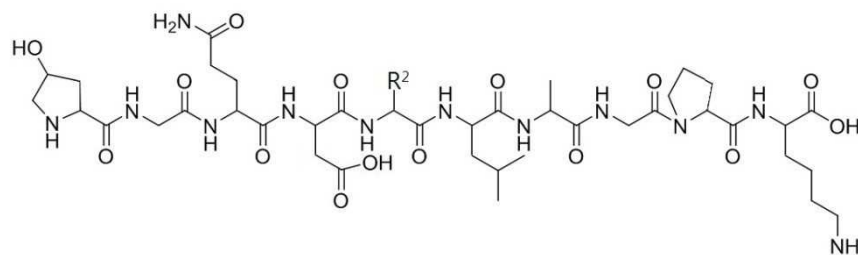
YDE-014	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 14
YDE-026	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Homo-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 15
YDE-027	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 16
YDE-028	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 17
YDE-050	 <p>Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 8
YDE-053	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 11
YDE-057	 <p>D-Hyp (2R,4S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 18
YDE-058	 <p>D-Hyp (2R,4S) Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys</p>	SEQ ID NO: 19



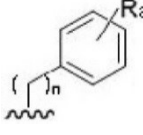
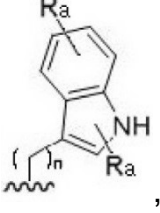
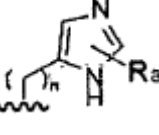

[00232] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser

representado pela Fórmula 1-2 quando  $R^1$  for ,  $R^3$  for ,  $R^4$  for -OH,  $R^5$  for H,  $R^6$  for ,  $R^7$  for ,  $R^8$  for H, e  $R^9$  for H. Mais adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-2 pode ser um isômero ótico tipo L ou D.

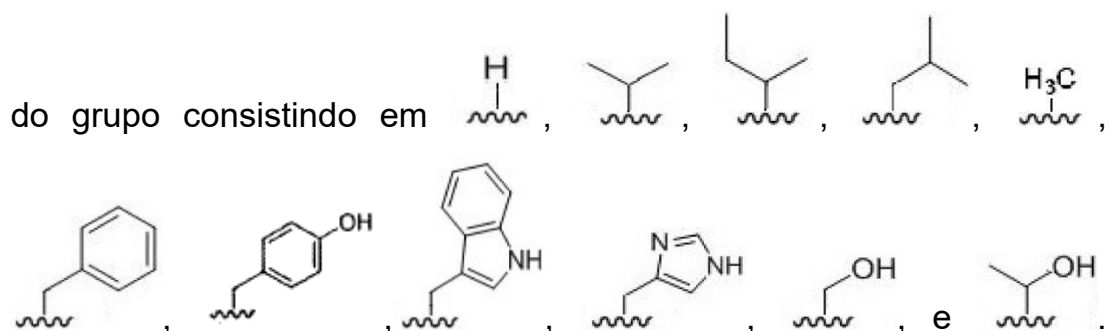
[Fórmula 1-2]



[00233] Além disso,  $R^2$  pode ser aquele selecionado a partir do grupo consistindo em hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída,

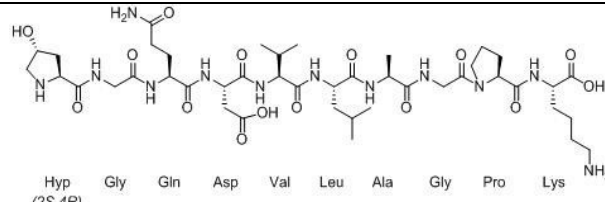
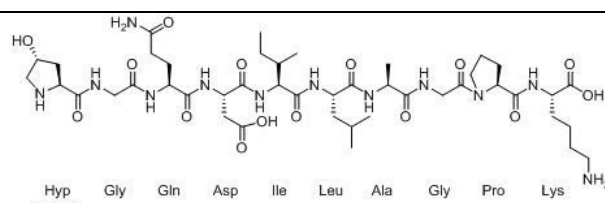
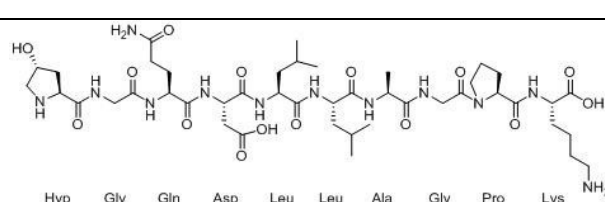
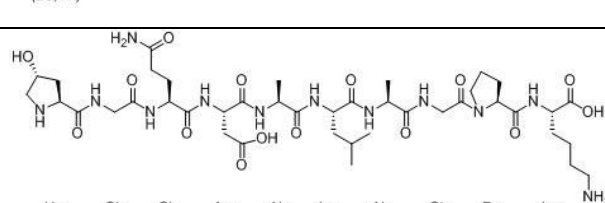
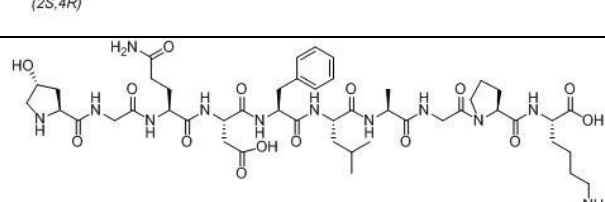
da, , , , e . Aqui, n pode ser um número inteiro de 1 a 10, porém, não está limitado a estes.  $R_a$  pode ser hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila.

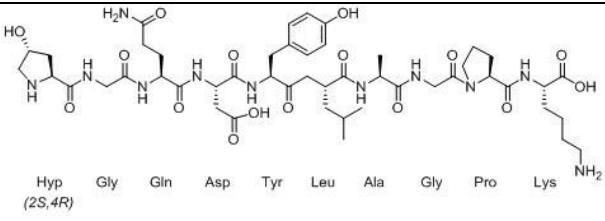
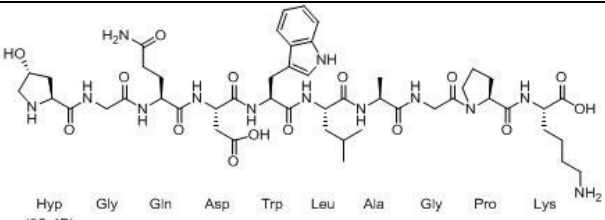
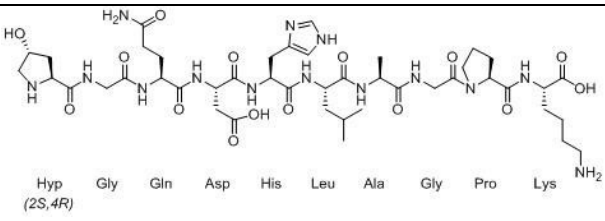
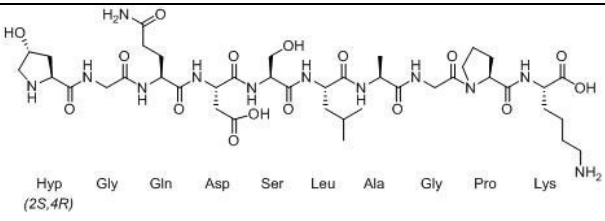
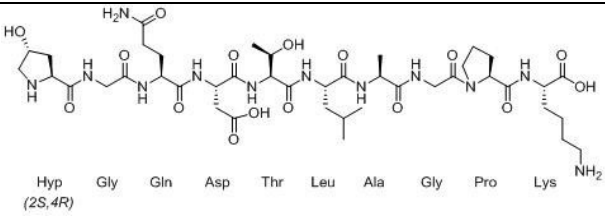
[00234] Especificamente,  $R^2$  pode ser aquele selecionado a partir



Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 2 abaixo.


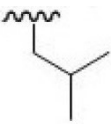
Tabela 2

YDE-015	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 21
YDE-016	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 22
YDE-017	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 23
YDE-018	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 24
YDE-019	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 25

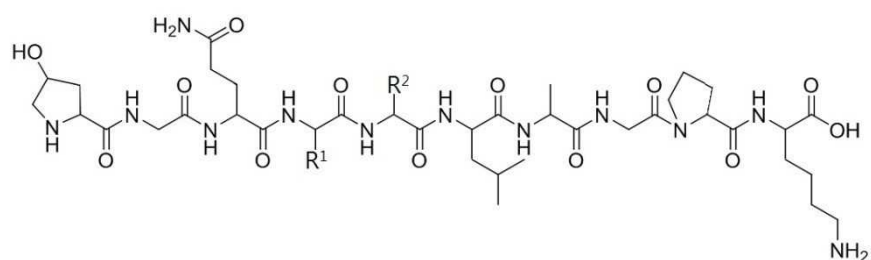
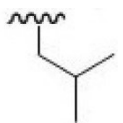
YDE-020	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>	SEQ ID NO: 26
YDE-021	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>	SEQ ID NO: 27
YDE-022	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>	SEQ ID NO: 28
YDE-023	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>	SEQ ID NO: 29
YDE-024	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys NH<sub>2</sub></p>	SEQ ID NO: 30

[00235] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser

representado pela Fórmula 1-3 quando R<sup>3</sup> for  NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> for -OH, R<sup>5</sup>

for H, R<sup>6</sup> for , R<sup>7</sup> for , R<sup>8</sup> for H, e R<sup>9</sup> for H. Mais adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-3 pode ser um isômero óptico tipo L ou D.

[Fórmula 1-3]

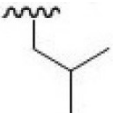

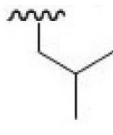
[00236] R<sup>1</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila. Especificamente, R<sup>1</sup> pode ser[00237] R<sup>2</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila. Especificamente, R<sup>2</sup> pode ser

[00238] Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 3 abaixo.

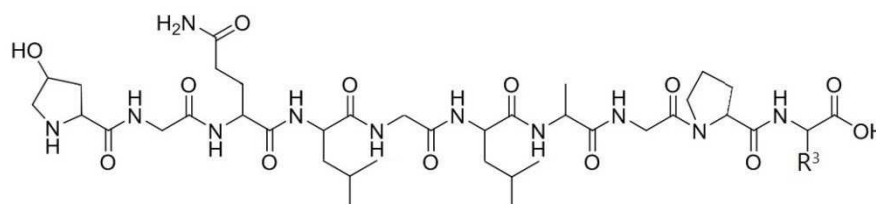
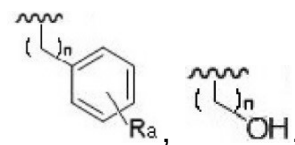
Tabela 3

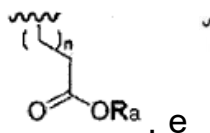
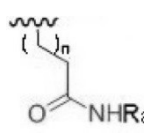
YDE-051	<p style="text-align: center;">Hyp Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 32
---------	--	---------------

[00239] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser

representado pela Fórmula 1-4 quando R<sup>1</sup> for , R<sup>2</sup> for H, R<sup>4</sup> for -OH, R<sup>5</sup> for H, R<sup>6</sup> for , R<sup>7</sup> for , R<sup>8</sup> for H, e R<sup>9</sup> for H. Mais adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-4 pode ser um isômero ótico tipo L ou D.

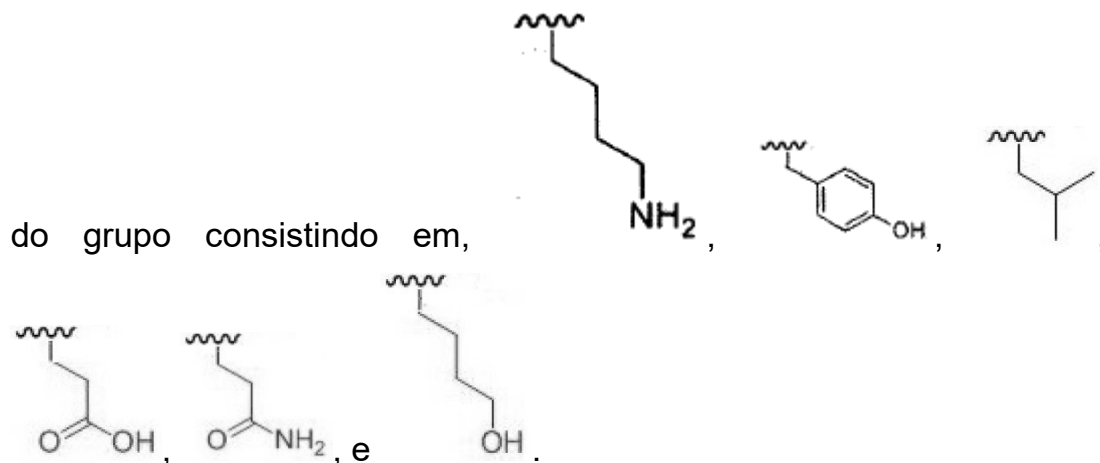
[Fórmula 1-4]

[00240] R<sup>3</sup> pode ser aquele selecionado a partir do grupo consistin-do em C<sub>1-6</sub> alquila substituída ou não substituída,

do em C<sub>1-6</sub> alquila substituída ou não substituída,  e . Aqui, n pode ser um número inteiro de 1 a 10, porém, não está limitado a estes. R<sub>a</sub> pode ser hidrogênio ou C<sub>1-6</sub> alquila.

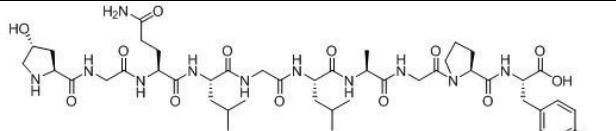
[00241] Especificamente, R<sup>3</sup> pode ser aquele selecionado a partir

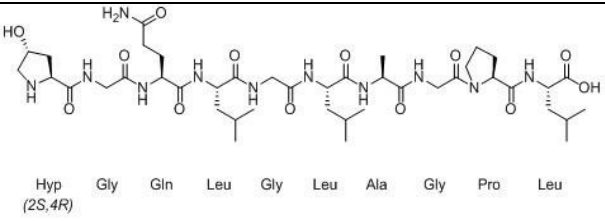
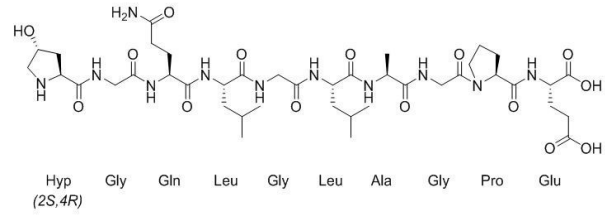
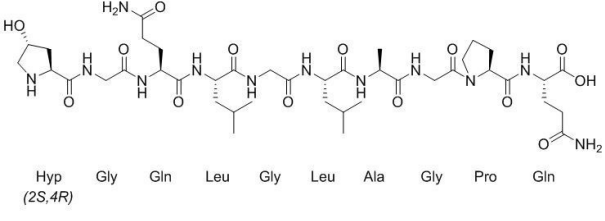
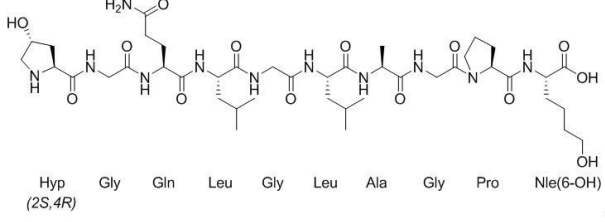
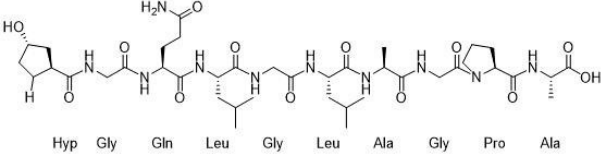
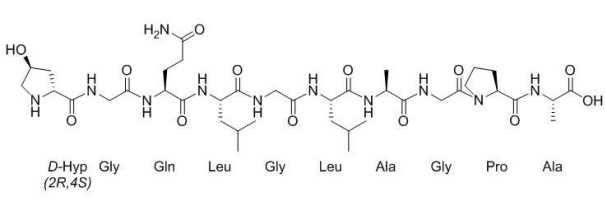
do grupo consistindo em,



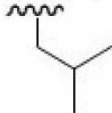
[00242] Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 4 abaixo.

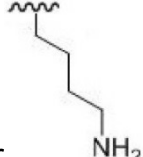
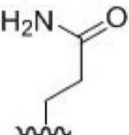
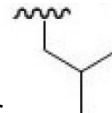
Tabela 4

YDE-029	 <p>Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr</p>	SEQ ID NO: 33
---------	---	---------------

YDE-030	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu (2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 34
YDE-031	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu (2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 35
YDE-032	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln (2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 36
YDE-033	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nle(6-OH) (2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 37
YDE-056	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala</p>	SEQ ID NO: 38
YDE-073	 <p>D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala (2R,4S)</p>	SEQ ID NO: 39

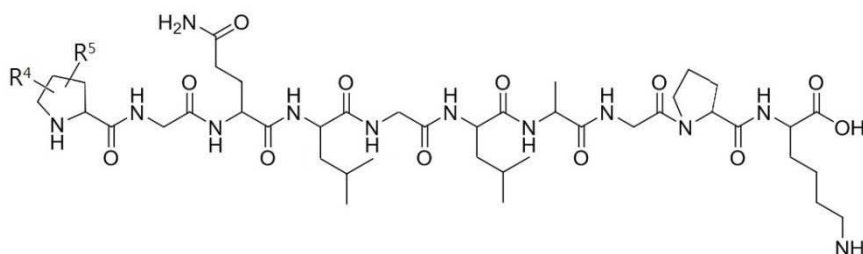
[00243] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser

representado pela Fórmula 1-5 quando R<sup>1</sup> for , R<sup>2</sup> for H, R<sup>3</sup>

for , R<sup>6</sup> for , R<sup>7</sup> for , R<sup>8</sup> for H, e R<sup>9</sup> for H. Mais

adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-5 pode ser um isômero ótico tipo L ou D.

[Fórmula 1-5]



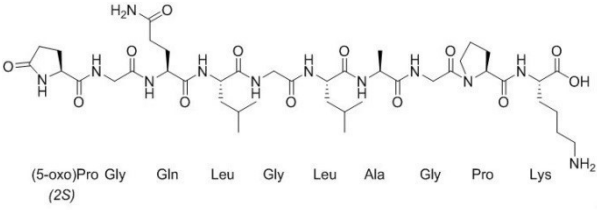
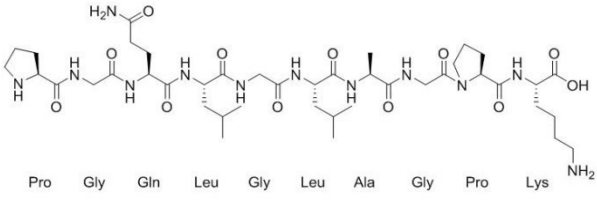
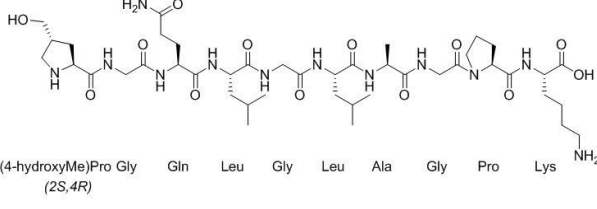
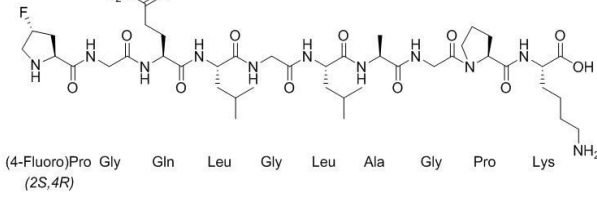
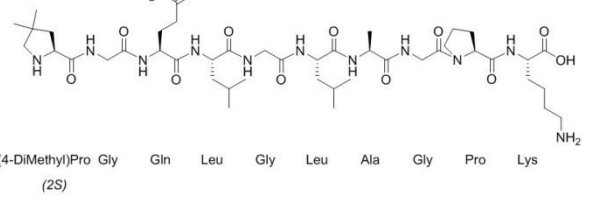
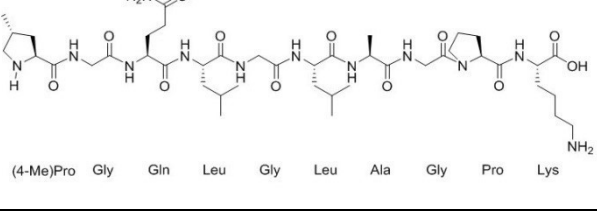
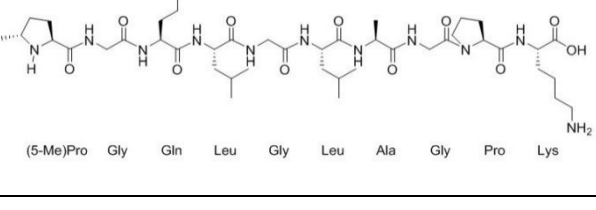
[00244]  $R^4$  e  $R^5$  pode ser cada qual independentemente aquele selecionado a partir do grupo consistindo em  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída,  $-OR_b$ ,  $=O$ ,  $-CH_2OR_b$ , e  $-X_2$ . Aqui,  $X_2$  pode ser independentemente halogênio tal como F, Cl, Br, ou I.  $R_b$  pode ser hidrogênio ou  $C_{1-6}$ alquila.

[00245] Especificamente,  $R^4$  pode ser aquele selecionado a partir do grupo consistindo em H,  $-OH$ ,  $=O$ ,  $-CH_2OR_b$ , e F; neste caso,  $R^5$  pode ser H. Mais adiante,  $R^4$  pode ser  $CH_3$ ; neste caso,  $R^5$  pode ser  $CH_3$ .


[00246] Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 5 abaixo.


Tabela 5

YDE-034	<p>Hyp (2S,4S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 63
YDE-035	<p>(4-oxo)Pro (2S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 40

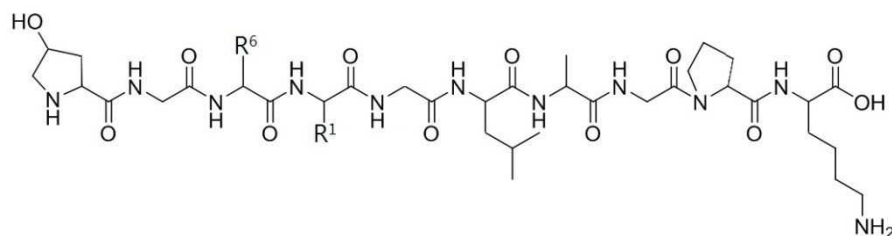
YDE-036	 <p>(5-oxo)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S)</p>	SEQ ID NO: 41
YDE-037	 <p>Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 42
YDE-038	 <p>(4-hydroxy)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 43
YDE-039	 <p>(4-Fluoro)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S,4R)</p>	SEQ ID NO: 44
YDE-040	 <p>(4-Dimethyl)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p> <p>(2S)</p>	SEQ ID NO: 45
YDE-044	 <p>(4-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 46
YDE-045	 <p>(5-Me)Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 47

[00247] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser

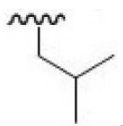
representado pela Fórmula 1-6 quando R<sup>2</sup> for H, R<sup>3</sup> for  , R<sup>4</sup>

for -OH, R<sup>5</sup> for H, R<sup>7</sup> for  , R<sup>8</sup> for H, e R<sup>9</sup> for H. Mais adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-6 pode ser um isômero ótico tipo L ou D.

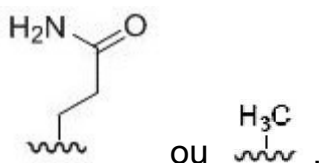
**[Fórmula 1-6]**



[00248] R<sup>1</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila. Especificamente, R<sup>1</sup> pode ser

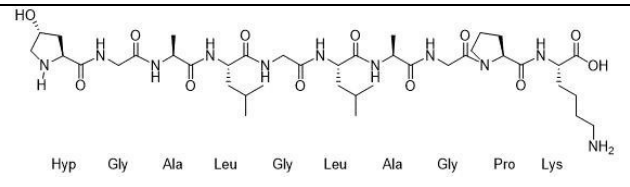


[00249] R<sup>6</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila substituída ou não substituída, em que o substituinte pode ser -C(=O)NH<sub>2</sub>. Especificamente, R<sup>6</sup> pode ser





[00250] Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 6 abaixo.

**Tabela 6**

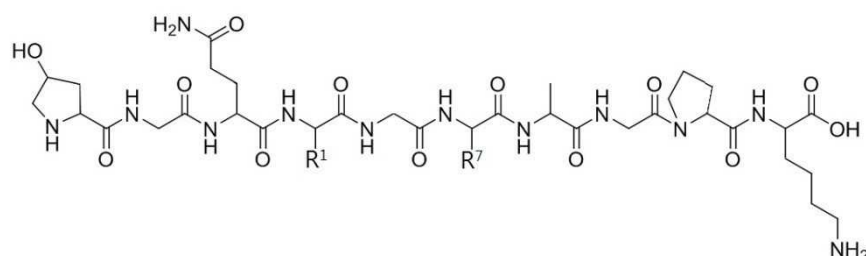
YDE-049	 <p>Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 48
---------	---	---------------

[00251] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser

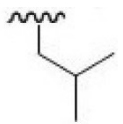
representado pela Fórmula 1-7 quando R<sup>2</sup> for H, R<sup>3</sup> for  , R<sup>4</sup>

for -OH, R<sup>5</sup> for H, R<sup>6</sup> for  , R<sup>8</sup> for H, e R<sup>9</sup> for H. Mais adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-7 pode ser um isômero óptico tipo L ou D.

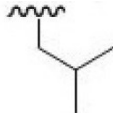

**[Fórmula 1-7]**



[00252] R<sup>1</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila. Especificamente, R<sup>1</sup> pode ser

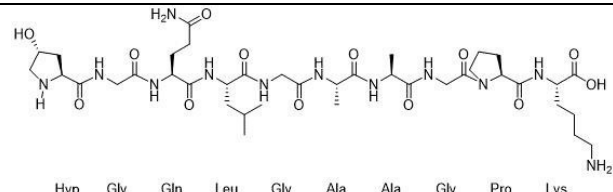


[00253] R<sup>7</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila não substituída. Especificamente,


R<sup>7</sup> pode ser  ou  .



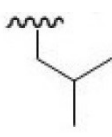
[00254] Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 7 abaixo.

**Tabela 7**

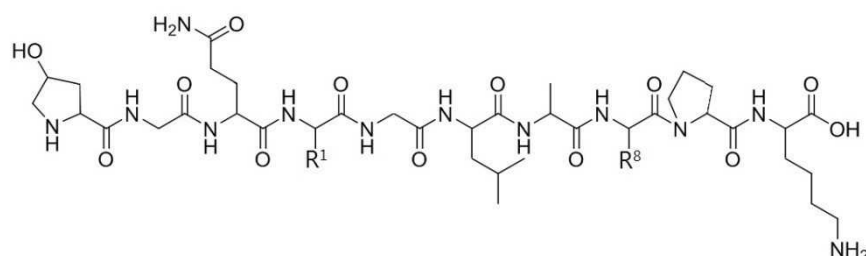
YDE-052	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 49
---------	---	---------------

[00255] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser

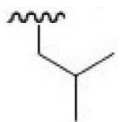
representado pela Fórmula 1-8 quando R<sup>2</sup> for H, R<sup>3</sup> for NH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup>

for -OH, R<sup>5</sup> for H, R<sup>6</sup> for H<sub>2</sub>N-C(=O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, R<sup>7</sup> for , e R<sup>9</sup> for H. Mais adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-8 pode ser um isômero óptico tipo L ou D.



**[Fórmula 1-8]**



[00256] R<sup>1</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila. Especificamente, R<sup>1</sup> pode ser

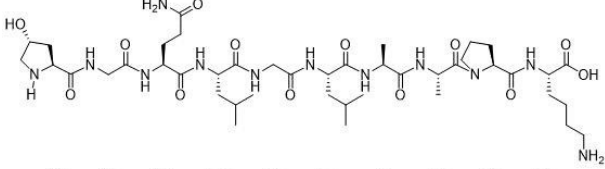


[00257] R<sup>8</sup> pode ser hidrogênio ou C<sub>1-6</sub> alquila. Especificamente, R<sup>8</sup>


pode ser  H ou  H<sub>3</sub>C.


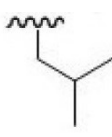
[00258] Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 8 abaixo.

**Tabela 8**

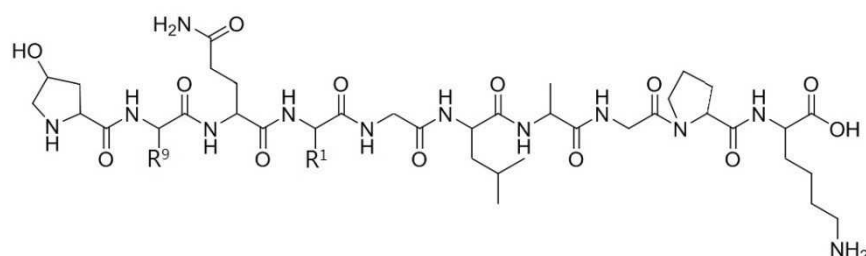
YDE-054	 <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 50
---------	---	---------------

[00259] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser

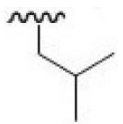
representado pela Fórmula 1-9 quando  $R^2$  for H,  $R^3$  for  ,  $R^4$

for -OH,  $R^5$  é H,  $R^6$  for  ,  $R^7$  for  , e  $R^8$  for H. Mais adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-9 pode ser um isômero óptico tipo L ou D.



[Fórmula 1-9]



[00260]  $R^1$  pode ser  $C_{1-6}$  alquila. Especificamente,  $R^1$  pode ser

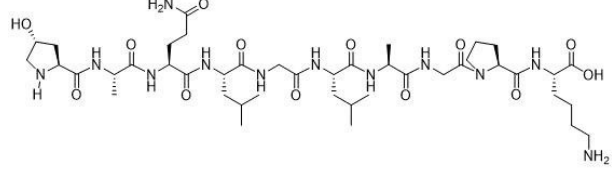


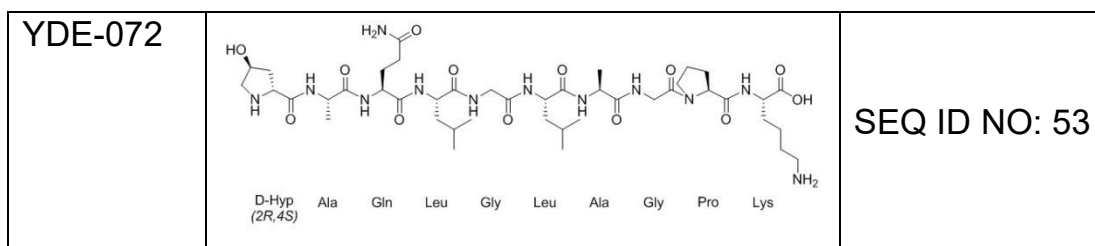
[00261]  $R^9$  pode ser hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila. Especificamente,  $R^9$

pode ser  H ou   $H_3C$ .

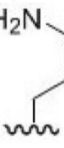
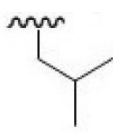
[00262] Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 9 abaixo.

Tabela 9

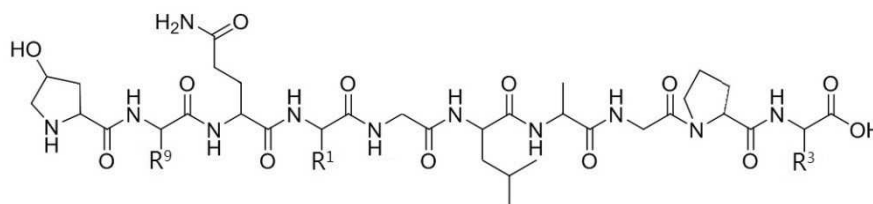
YDE-048	 <p>Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	SEQ ID NO: 51
---------	---	---------------



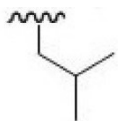
[00263] O composto representado pela Fórmula 1 acima pode ser representado pela Fórmula 1-10 quando R<sup>2</sup> for H, R<sup>4</sup> for -OH, R<sup>5</sup> for H,

R<sup>6</sup> for , R<sup>7</sup> for , e R<sup>8</sup> for H. Mais adiante, o composto representado pela seguinte Fórmula 1-10 pode ser um isômero ótico tipo L ou D.

[Fórmula 1-10]




[00264] R<sup>1</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila. Especificamente, R<sup>1</sup> pode ser



[00265] Em tal evento, R<sup>3</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila. Especificamente, R<sup>3</sup>

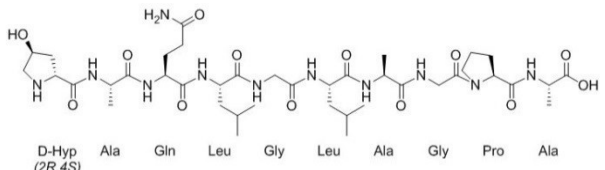
pode ser .

[00266] Em tal evento, R<sup>9</sup> pode ser C<sub>1-6</sub> alquila. Especificamente, R<sup>9</sup>

pode ser .

[00267] Mais especificamente, o composto pode ser um composto descrito na Tabela 10 abaixo.

Tabela 10

YDE-074	 <p style="text-align: center;">D-Hyp (2R,4S)</p> <p style="text-align: center;">Ala    Gln    Leu    Gly    Leu    Ala    Gly    Pro    Ala</p>	SEQ ID NO: 52
---------	--	---------------

[00268] Os compostos representados pelas Fórmulas 1-1 a 1-10 acima podem ser qualquer um selecionado a partir do grupo consistindo em HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-His-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Lys-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ser-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Thr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Val-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ile-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Phe-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Tyr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Trp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ser(Homo)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp(Me)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asn(Me)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,  $D$ -HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,  $D$ -Hyp(2R,4S)-Gly- $D$ -Gln- $D$ -Leu-Gly- $D$ -Leu- $D$ -Ala-Gly- $D$ -Pro- $D$ -Lys,  $D$ -Hyp(2R, 4R)-Gly- $D$ -Gln- $D$ -Leu-Gly- $D$ -Leu- $D$ -Ala-Gly- $D$ -Pro- $D$ -Lys,

HyP-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Ile-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Phe-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Tyr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Trp-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-His-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Ser-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Thr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Tyr, HyP-Gly-Gln-

Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Leu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Glu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Gln, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Nle(6-OH), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala,  $D$ -HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala, Hyp(2S, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-oxo)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-oxo)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-hidroxyMe)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Fluoro)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Dimetil)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Me)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-Me)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Ala-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Ala-Pro-Lys, Hyp-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,  $D$ -Hyp(2R, 4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys and  $D$ -Hyp(2R, 4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala.

[00269] Outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys. Aqui, Xaa pode ser aquele selecionado a partir do grupo consistindo em Glu, Asn, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Ala, Val, Ile, Leu, Phe, Tyr, Trp, homo-Ser, Asp(Me), e Asn(Me).

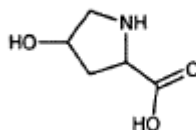
[00270] O peptídeo pode ser uma variante de um peptídeo derivado de colágeno tipo II $\alpha$ 1. O colágeno tipo II $\alpha$ 1 pode ser isolado da matriz extracelular derivada de condrócitos animais.

[00271] O termo "peptídeo" utilizado na presente invenção refere-se a um composto no qual dois ou mais aminoácidos estão ligados por uma ligação peptídica. Mais adiante, é classificado em dipeptídeo, tripeptídeo, tetrapeptídeo e similares de acordo com o número de aminoácidos constituintes. Um oligopeptídeo tem cerca de 10 ou menos ligações peptídicas, e um polipeptídeo tem uma pluralidade de liga-

ções peptídicas. Além disso, um peptídeo na presente invenção inclui um peptídeo mutado pelo qual seu resíduo de aminoácido é substituído.

[00272] O termo "HyP" usado na presente invenção refere-se a um aminoácido chamado hidroxiprolina, no qual um grupo hidroxila (-OH) é ligado ao átomo de carbono na posição 4 da prolina. O HyP tem uma estrutura de  $C_5H_9NO_3$  e pode ser representado pela seguinte Fórmula 2.

[Fórmula 2]



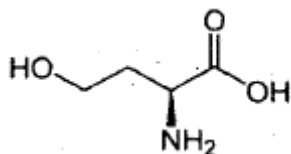
[00273] HyP pode incluir todos os isômeros. Além disso, HyP pode ser um isômero representado pela estereoquímica de "2S, 4R", a menos que especificado de outra forma.

[00274] O termo "2S,4R" é representado por R e S que indicam uma configuração estereoquímica de uma molécula quiral. Uma molécula quiral típica tem um centro quiral, como um átomo de carbono assimétrico. Como o centro quiral tem quatro grupos substituintes diferentes (ou átomos de substituição), sua prioridade é determinada por um procedimento predeterminado. Uma vez que a ordem dos quatro substituintes é determinada por (1), (2), (3) e (4), o substituinte de ordem mais baixa (4) é colocado mais distante da direção do olho, e os substituintes restantes são dispostos da ordem mais alta para a ordem mais baixa. R (ou rectus, em latim, à direita) indica a disposição em que a sequência de (1) a (2) a (3) gira à direita. S (ou sinister, à esquerda) indica a disposição em que essa sequência gira à esquerda.

[00275] O termo "homo-Ser" usado na presente invenção é chamado de homoserina e refere-se a um  $\alpha$ -aminoácido tendo um grupo hidroxila na cadeia lateral. O Homo-Ser não é um aminoácido que cons-

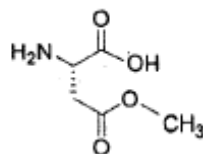
titui uma proteína e é um intermediário presente na biossíntese de treonina e metionina em micro-organismos e plantas. O Homo-Ser pode ter a seguinte Fórmula 3.

[Fórmula 3]



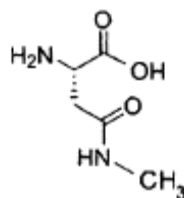
[00276] O termo "Asp (Me)" usado na presente invenção indica um aminoácido no qual o átomo de hidrogênio do grupo hidroxila (OH) ligado ao átomo de carbono na posição 4 do ácido aspártico é substituído por um grupo metila (CH<sub>3</sub>). Asp (Me) pode ter a seguinte Fórmula 4.

[Fórmula 4]



[00277] O termo "Asn (Me)" usado na presente invenção indica um aminoácido no qual o átomo de hidrogênio do grupo amina (NH<sub>2</sub>) ligado ao átomo de carbono na posição 4 da asparagina é substituído por um grupo metila (CH<sub>3</sub>). Asn (Me) pode ter a seguinte Fórmula 5.

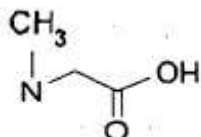
[Fórmula 5]



[00278] Além disso, ainda outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys. Aqui, Xaa pode ser aquele selecionado a partir do grupo que consiste em Val, Ile, Leu, Ala, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr e (N-Me) Gly.

[00279] O termo "(N-Me)Gly" usado na presente invenção indica um aminoácido no qual o átomo de hidrogênio do grupo amina (NH<sub>2</sub>) ligado ao átomo de carbono na posição 2 da glicina é substituído por um grupo metila (CH<sub>3</sub>). (N-Me)Gly pode ter a seguinte Fórmula 6.

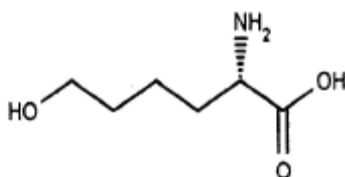
[Fórmula 6]



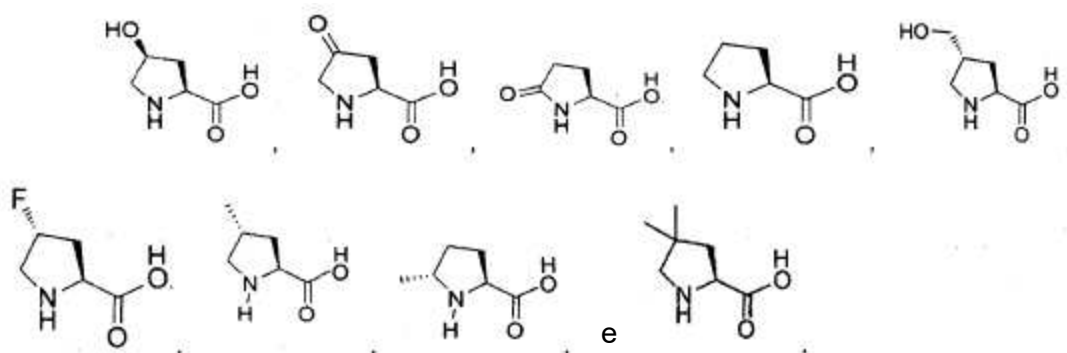
[00280] Ainda outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa. Aqui, Xaa pode ser aquele selecionado a partir do grupo que consiste em Tyr, Leu, Glu, Gln, Ala e Nle (6-OH).

[00281] O termo "Nle (6-OH)" usado na presente invenção refere-se a um aminoácido no qual um grupo hidroxila (-OH) é ligado ao átomo de carbono na posição 6 da norleucina. Nle (6-OH) tem uma estrutura de C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub> e pode ser representado pela seguinte Fórmula 7.

[Fórmula 7]



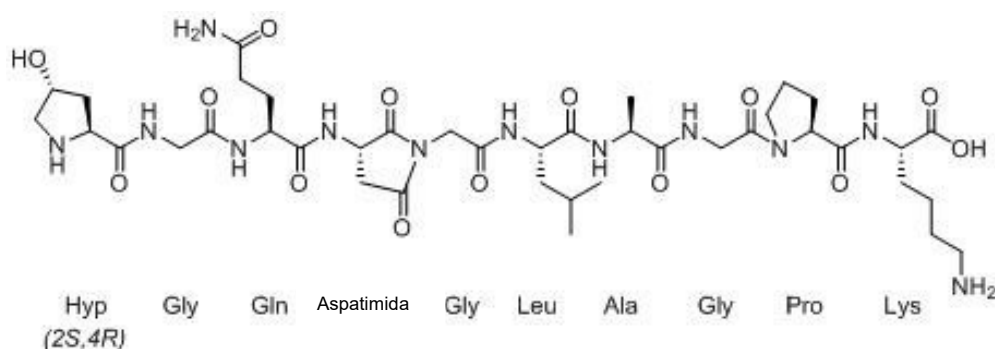
[00282] Ainda outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys. Aqui, PD pode ser qualquer um selecionado a partir do grupo que consiste nas seguintes fórmulas.



[00283] Ainda outro aspecto da presente invenção fornece um peptídeo tendo qualquer uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys (SEQ ID NO: 54), Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys (SEQ ID NO: 55), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala (SEQ ID NO: 56), HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly (SEQ ID NO: 57), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu (SEQ ID NO: 58),  $D$ -HyP(2R, 4S)-Gly- $D$ -Gln- $D$ -Leu-Gly- $D$ -Leu (SEQ ID NO: 59), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly (SEQ ID NO: 60), HyP-Gly-Gln- $D$ -Leu-Gly (SEQ ID NO: 61), e  $D$ -HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly (SEQ ID NO: 62).

[00284] Ainda outro aspecto da presente invenção fornece um composto representado por Fórmula 8.

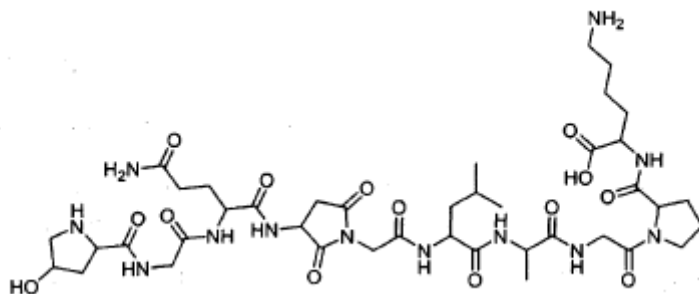
**[Fórmula 8]**



[00285] O composto representado pela Fórmula 8 acima indica um composto no qual Asp é modificado para Aspartimida por uma reação de condensação de desidratação do grupo hidroxila (-OH) ligado ao átomo de carbono na posição 4 de Asp na sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Asp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys com a ligação peptídica Asp-Gly.

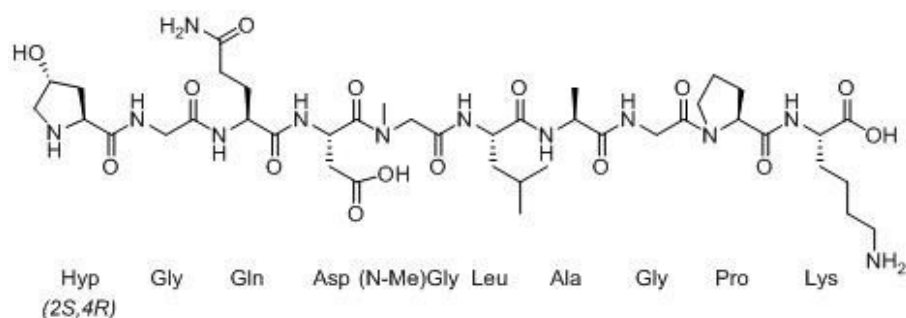
[00286] O composto modificado pode ser um composto representado pela seguinte fórmula 9.

[Fórmula 9]



[00287] Ainda outro aspecto da presente invenção fornece um composto representado por Fórmula 10.

[Fórmula 10]



[00288] O composto representado pela Fórmula 10 pode ser um composto representado pela sequência de aminoácido de SEQ ID NO: 31.

[00289] Mais adiante, a presente invenção fornece uma composição farmacêutica para tratar uma doença ocular, que compreende o composto ou o peptídeo como um ingrediente farmacêutico ativo.

[00290] Especificamente, a doença ocular pode ser aquela selecionada a partir do grupo consistindo em retinopatia, ceratite, degeneração macular seca, degeneração macular úmida, síndrome do olho seco, distúrbio do epitélio ceratoconjuntival, vitreorretinopatia proliferativa, retinopatia pigmentar, retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, retinopatia da imaturidade, retinopatia proliferativa, retinopatia isquêmica, ceratoconjuntivite epidêmica, ceratite atópica, ceratite lím-

bica superior, ceratite seca do pterígio, ceratoconjuntivite flictenular, esclerite, rejeição ao transplante de córnea, neovascularização coroi-de, glaucoma neovascular, neuropatia ótica isquêmica, fibroplasias retrolentais, mácula diabética, doença da íris neovascular, eritose, miopia, síndrome de Von Hippel-Lindau, histoplasiose ocular, oclusão da veia retinal central, síndrome de Sjogren e síndrome de Stevens-Johnson. Preferivelmente, a doença ocular pode ser aquela selecionada a partir do grupo consistindo em retinopatia, ceratite, degeneração macular, síndrome do olho seco e distúrbio do epitélio ceratoconjuntival.

[00291] O distúrbio do epitélio ceratoconjuntival pode ser devido a cirurgia pós-operatória, fármaco, trauma ou desgaste das lentes de contato.

[00292] Especificamente, a composição para o tratamento de uma doença ocular, que compreende o composto ou o peptídeo como ingrediente farmacêutico ativo, pode ainda compreender pelo menos um aditivo selecionado a partir do grupo consistindo em um veículo, um excipiente, um desintegrante, um adoçante, um agente de revestimento, um agente de dilatação, um lubrificante, um agente de deslizamento, um sabor, um antioxidante, um tampão, um bacteriostato, um diluente, um dispersante, um tensoativo e um aglutinante. Especificamente, uma formulação para administração parenteral pode ser uma solução aquosa esterilizada, uma solução não aquosa, uma suspensão, uma emulsão, uma preparação liofilizada, um supositório, ou similares.

[00293] Ainda outro aspecto da presente invenção fornece um método para o tratamento de uma doença ocular, que compreende a administração do composto ou peptídeo a um indivíduo.

[00294] A dose do composto ou do peptídeo pode ser ajustada dependendo de tais vários fatores, como o tipo da doença, a gravidade da doença, os tipos e quantidades do ingrediente farmacêutico ativo e

outros ingredientes contidos na composição farmacêutica, o tipo da formulação, a idade, peso corporal, condição geral de saúde, sexo e dieta do paciente, o tempo e a rotina de administração, a duração do tratamento e os fármacos usados simultaneamente.

[00295] No entanto, para o efeito desejado, a quantidade eficaz do composto ou do peptídeo contido na composição farmacêutica pode ser de 0,0001 µg/dia a 100 µg/dia. Neste caso, a administração pode ser realizada uma vez ao dia ou dividida em várias doses. Especificamente, a concentração do composto ou do peptídeo contido na composição farmacêutica pode ser de 1000 µM a 0,001 µM. Além disso, a concentração do composto ou do peptídeo contido na composição farmacêutica pode ser de 100 µM a 0,005 µM ou 50 µM a 0,02 µM.

[00296] Além disso, se necessário, a concentração do composto ou do peptídeo contido na composição farmacêutica pode ser de 30 µM a 1 µM. Além disso, a concentração do composto ou do peptídeo contido na composição farmacêutica pode ser de 0,01 µM a 1 µM.

[00297] Além disso, o sujeito pode ser um mamífero, particularmente um humano. A rotina de administração pode ser adequadamente selecionada por uma pessoa versada na técnica, considerando o método de administração, o volume e a viscosidade do fluido corporal e similares. Especificamente, a administração pode ser realizada através de qualquer rotina selecionada a partir do grupo consistindo em uma aplicação, intravenosa, intra-arterial, intraperitoneal, intramuscular, intraesternal, percutânea, intranasal, inalatória, tópica, retal, oral, intraocular e intradérmica. Em particular, pode ser aplicado preferencialmente no olho para uso como um colírio.

[00298] Ainda outro aspecto da presente invenção fornece o uso do composto ou dos peptídeos para o tratamento de uma doença ocular.

[00299] Ainda outro aspecto da presente invenção fornece o uso do composto ou dos peptídeos para a preparação de uma composição

farmacêutica para o tratamento de uma doença ocular.

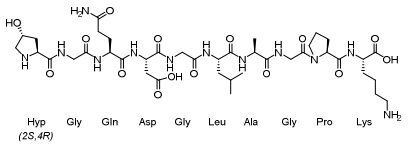
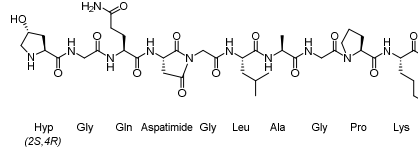
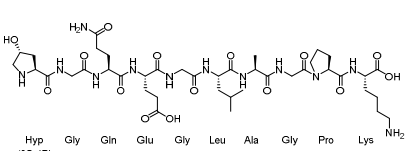
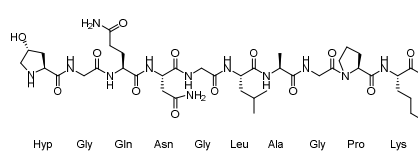
[00300] A seguir, a presente invenção é explicada em mais detalhes pelos seguintes exemplos de trabalho. No entanto, os seguintes exemplos de trabalho destinam-se a ilustrar melhor a presente invenção. O escopo da presente invenção não está limitado por isto.

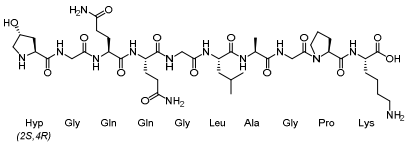
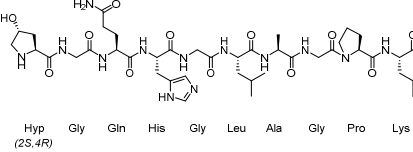
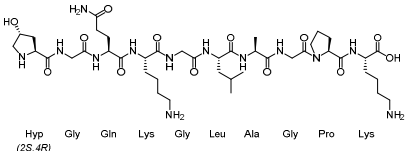
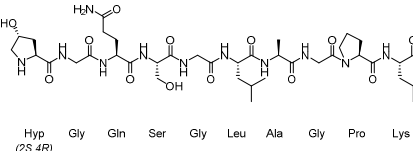
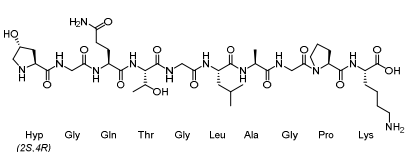
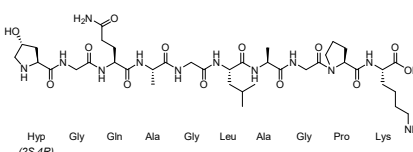
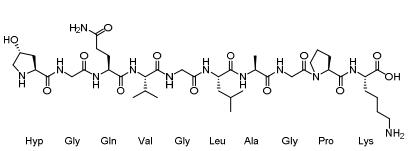
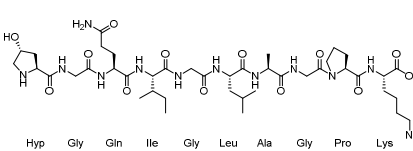
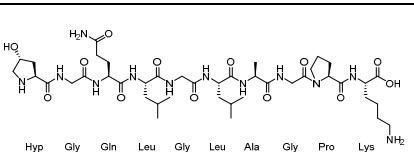
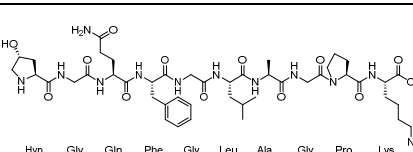
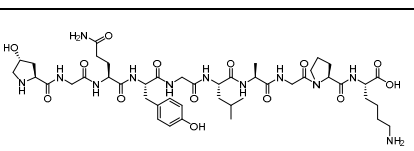
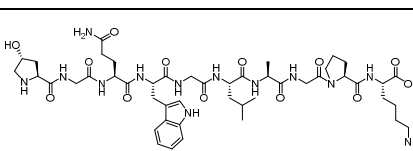
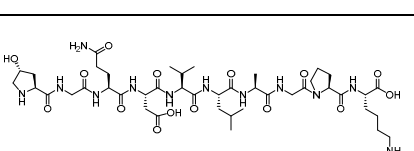
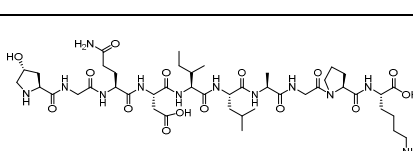
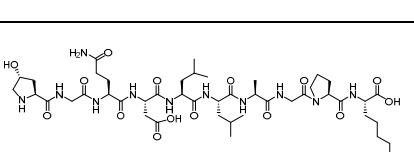
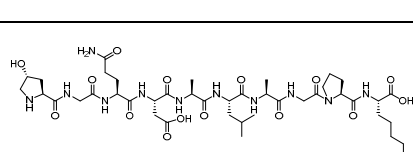
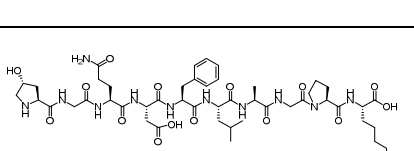
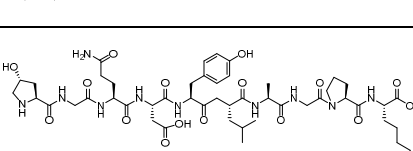
### Exemplo de Trabalho 1: Preparação de derivados de YDE

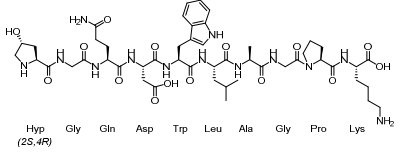
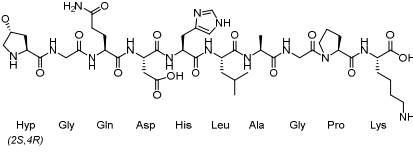
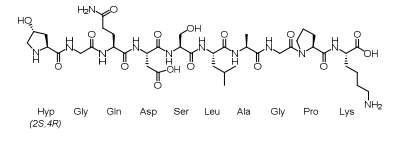
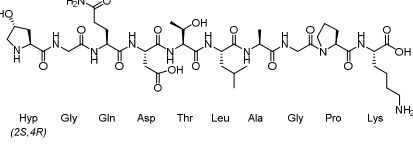
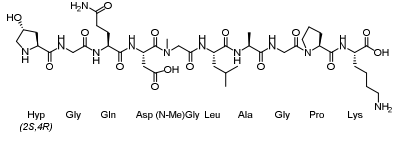
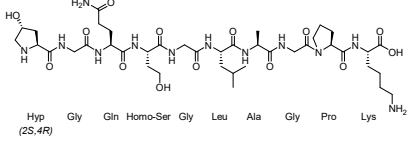
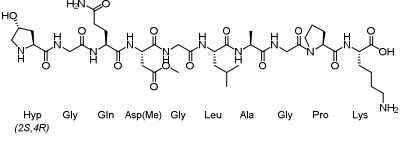
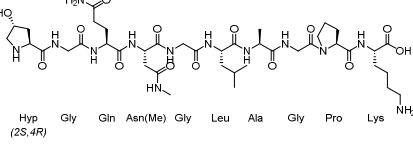
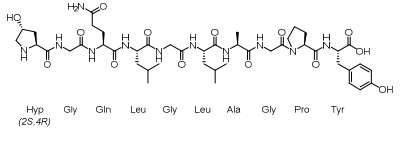
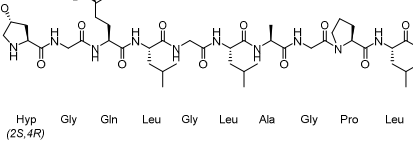
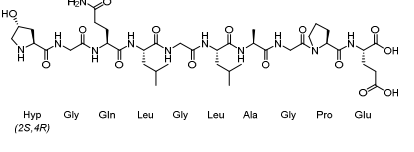
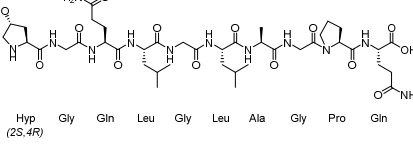
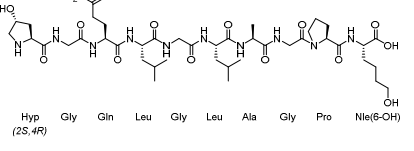
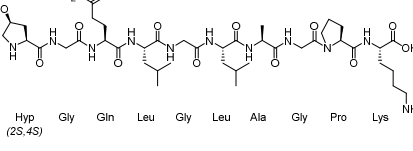
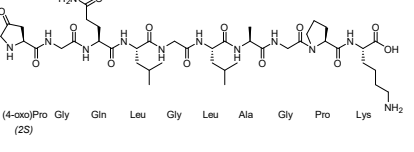
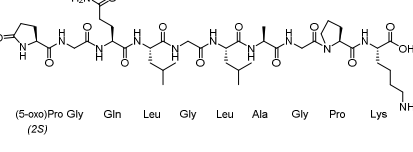
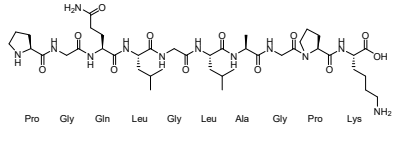
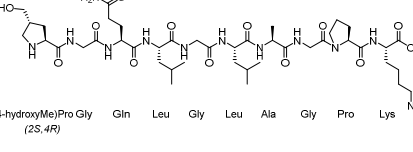
[00301] Uma análise de proteína da matriz extracelular derivada de condrócitos animais foi realizada no grupo de Center of Biomedical Mass Spectrometry (Diatech Korea Co., Ltd., Seoul, Coreia). A prolina-GQDGLAGPK (P-GQDGLAGPK), que faz parte da sequência de aminoácido da proteína de colágeno tipo II $\alpha$ 1, foi obtida através da análise de proteína acima. Os peptídeos YDE-001 a YDE-075 foram sintetizados por ANYGEN (Gwangju, Korea) substituindo uma parte do peptídeo acima (Fig. 1 e Tabela 11).

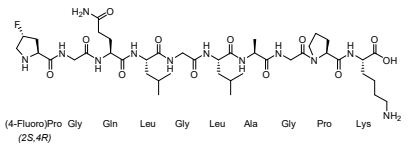
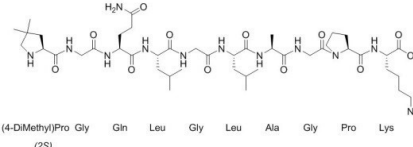
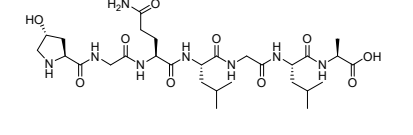
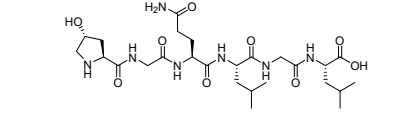
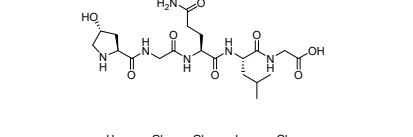
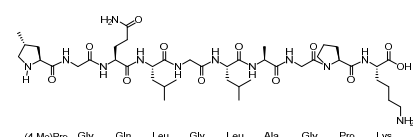
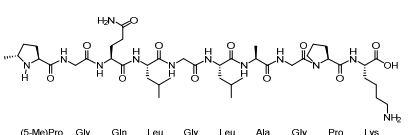
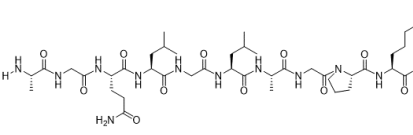
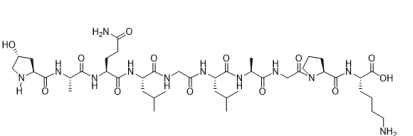
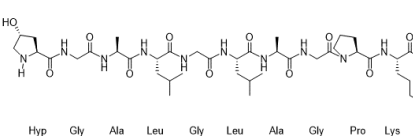
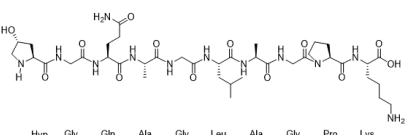
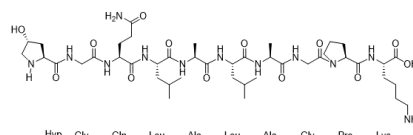
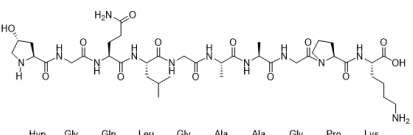
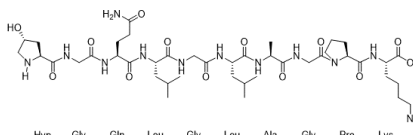
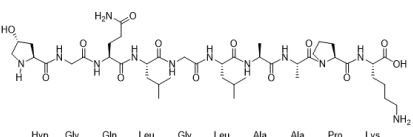
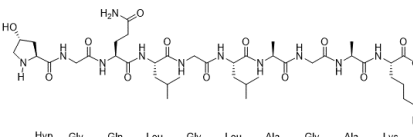
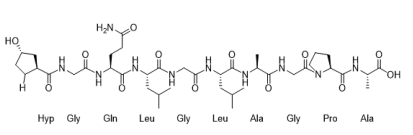
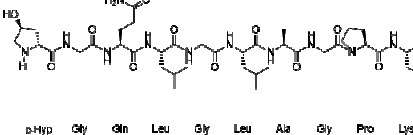
[00302] O processo para sintetizar os peptídeos YDE-001 a YDE-075 e o procedimento de purificação dos mesmos conduzidos por ANYGEN foram representados nas Figs. 2 e 3.

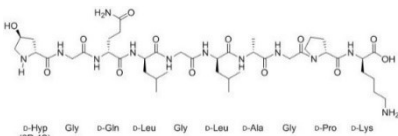
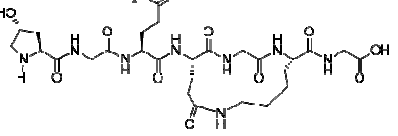
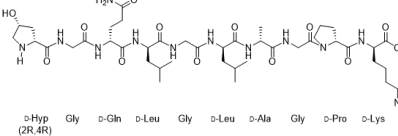
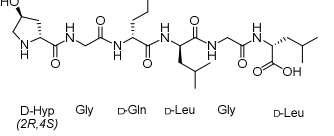
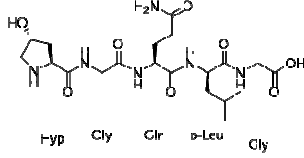
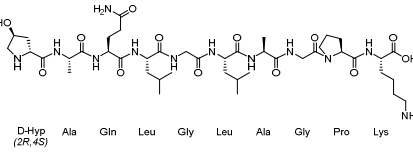
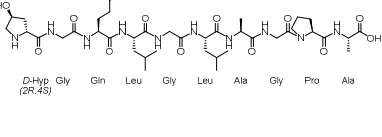
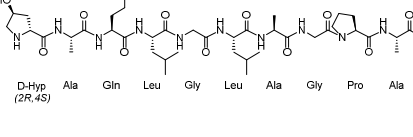
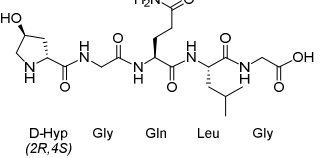
Tabela 11

No.	Estrutura do composto	No.	Estrutura do composto
YY-101	 <p>Hyp Gly Gln Asp Gly Leu Ala Gly Pro Lys-NH<sub>2</sub> (2S,4R)</p>	YY-102	 <p>Hyp Gly Gln Aspartimide Gly Leu Ala Gly Pro Lys-NH<sub>2</sub> (2S,4R)</p>
YDE-001	 <p>Hyp Gly Gln Glu Gly Leu Ala Gly Pro Lys-NH<sub>2</sub> (2S,4R)</p>	YDE-002	 <p>Hyp Gly Gln Asn Gly Leu Ala Gly Pro Lys-NH<sub>2</sub> (2S,4R)</p>

YDE-003	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Gln Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-004	 Hyp (2S,4R) Gly Gln His Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-005	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Lys Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-006	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-007	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Thr Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-008	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-009	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Val Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-010	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Ile Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-011	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-012	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Phe Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-013	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Tyr Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-014	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Trp Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-015	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Val Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-016	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ile Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-017	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Leu Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-018	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ala Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-019	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Phe Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-020	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Tyr Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>

YDE-021	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Trp Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-022	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp His Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-023	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Ser Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-024	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp Thr Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-025	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp (N-Me)Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-026	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Homo-Ser Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-027	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asp(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-028	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Asn(Me) Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-029	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Tyr	YDE-030	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Leu
YDE-031	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Glu	YDE-032	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Gln
YDE-033	 Hyp (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Nie(6-OH)	YDE-034	 Hyp (2S,4S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-035	 (4-oxo)Pro (2S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-036	 (5-oxo)Pro (2S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>
YDE-037	 Pro Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>	YDE-038	 (4-hydroxy)Me)Pro (2S,4R) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys NH <sub>2</sub>

<p>YDE-039</p>  <p>(4-Fluoro)Pro Gly (2S,4R)</p>		<p>YDE-040</p>  <p>(4-Dimethyl)Pro Gly (2S)</p>	
<p>YDE-041</p>  <p>Hyp (2S,4R)</p>		<p>YDE-042</p>  <p>Hyp (2S,4R)</p>	
<p>YDE-043</p>  <p>Hyp (2S,4R)</p>		<p>YDE-044</p>  <p>(4-Me)Pro Gly</p>	
<p>YDE-045</p>  <p>(5-Me)Pro Gly</p>		<p>YDE-047</p>  <p>Ala Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	
<p>YDE-048</p>  <p>Hyp Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>		<p>YDE-049</p>  <p>Hyp Gly Ala Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	
<p>YDE-050</p>  <p>Hyp Gly Gln Ala Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>		<p>YDE-051</p>  <p>Hyp Gly Gln Leu Ala Leu Ala Gly Pro Lys</p>	
<p>YDE-052</p>  <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Ala Ala Gly Pro Lys</p>		<p>YDE-053</p>  <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys</p>	
<p>YDE-054</p>  <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Ala Pro Lys</p>		<p>YDE-055</p>  <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Ala Lys</p>	
<p>YDE-056</p>  <p>Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala</p>		<p>YDE-057</p>  <p>D-Hyp Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys (2R,4S)</p>	

YDE-058	 D-Hyp (2R,4S) Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys	YDE-059	 L-Hyp Gly Gln Glu Gly Lys Gly
YDE-060	 D-Hyp (2R,4R) Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu D-Ala Gly D-Pro D-Lys	YDE-064	 D-Hyp (2R,4S) Gly D-Gln D-Leu Gly D-Leu
YDE-066	 L-Hyp Gly Gln D-Leu Gly	YDE-072	 D-Hyp (2R,4S) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Lys
YDE-073	 D-Hyp (2R,4S) Gly Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala	YDE-074	 D-Hyp (2R,4S) Ala Gln Leu Gly Leu Ala Gly Pro Ala
YDE-075	 D-Hyp (2R,4S) Gly Gln Leu Gly		

Legenda da Tabela:

- Aspatimida
- (4-HidroxiMe)Pro
- (4-DiMetil)Pro

### Exemplo Experimental 1: Análise de derivados de YDE

[00303] Os derivados de YDE preparados no Exemplo de Trabalho 1 foram analisados por HPLC. Como um resultado, foi confirmado que as purezas de YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044,

YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074, e YDE-075 sintetizados foram 99,7%, 99,7%, 99,7%, 99,7%, 99,5%, 98,9%, 98,0%, 98,8%, 98,1%, 99,0%, 98,3%, 98,9%, 98,7%, 98,5%, 99,1%, 99,4%, 98,0%, 99,6%, 99,6%, 99,2%, 98,1%, 98,3%, 96,1%, 98,9%, 95,1%, 98,6%, 96,9%, 99,5%, 98,0%, 98,1%, 98,8%, 98,2%, 97,2%, 98,6%, 98,8%, 98,7%, 99,2%, 98,7%, 98,1%, 97,5%, 96,5%, 97,4%, 98,7%, 97,8%, 95,5%, 97,5%, 97,2%, 96,9%, 99,3%, 98,0%, 99,4%, 96,4%, 95,1%, 98,6%, 97,4%, 98,8%, 97,4%, 95,8%, 98,9%, 96,9%, 98,8%, 97,7%, 95,0%, 97,9%, e 96,3%, respectivamente (Figs. 4 a 68).

[00304] Além disso, os derivados de YDE preparados no Exemplo de Trabalho 1 foram analisados por Massa lônica. Como um resultado, foi confirmado que os pesos moleculares de YDE-001, YDE-002, YDE-003, YDE-004, YDE-005, YDE-006, YDE-007, YDE-008, YDE-009, YDE-010, YDE-011, YDE-012, YDE-013, YDE-014, YDE-015, YDE-016, YDE-017, YDE-018, YDE-019, YDE-020, YDE-021, YDE-022, YDE-023, YDE-024, YDE-025, YDE-026, YDE-027, YDE-028, YDE-029, YDE-030, YDE-031, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-035, YDE-036, YDE-037, YDE-038, YDE-039, YDE-040, YDE-041, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE-047, YDE-048, YDE-049, YDE-050, YDE-051, YDE-052, YDE-053, YDE-054, YDE-055, YDE-056, YDE-057, YDE-058, YDE-059, YDE-060, YDE-064, YDE-066, YDE-072, YDE-073, YDE-074, e YDE-075 sintetizados foram 969,6, 954,8, 967,7, 977,1, 968,1, 926,9, 941,1, 910,7, 939,7, 953,0, 953,7, 987,8, 1003,8, 1025,9, 996,7, 1011,0, 1011,4, 968,7, 1044,4, 1061,4, 1084,5, 1035,0, 984,9, 999,1, 969,7, 942,0, 937,6, 967,3, 988,1, 960,6, 954,2, 991,1, 954,4, 990,7, 950,9, 937,6, 968,1, 955,4, 966,0, 709,3, 622,2, 486,8, 951,3, 951,3, 911,4, 967,5, 896,5, 911,0, 967,3, 911,2, 953,2,

967,2, 927,4, 896,4, 952,8, 953,4, 670,1, 953,3, 599,7, 486,5, 966,1, 895,8, 909,1, e 486,4, respectivamente (Figs. 69 a 133).

### **Exemplo Experimental 2: Avaliação do efeito da proteção ocular na síndrome do olho seco pelos derivados de YDE**

#### **Exemplo Experimental 2.1: Preparação de ratos com a síndrome do olho seco**

[00305] A fim de avaliar o efeito de proteção ocular na síndrome do olho seco por YDE-001 a YDE-028 preparado no Exemplo de Trabalho 1, um total de 320 ratos machos tipo Sprague-Dawley (OrientBio, Seungnam, Korea) foi adaptado por 7 dias. Posteriormente, a síndrome do olho seco foi induzida em 264 ratos testados por excisão da glândula lacrimal extraorbital (em seguida, ELGE). 8 Ratos testados sem anormalidade ocular foram submetidos a uma operação simulada como grupo controle.

[00306] Os ratos foram anestesiados sistemicamente inalando um gás misto de 2% a 3% de isoflurano (Hana Pharm. Co., Hwasung, Korea), 70% de N<sub>2</sub>O, e 28,6% de O<sub>2</sub> usando uma máquina de anestesia para roedores (Surgivet, Waukesha, Wis., USA) e um ventilator (Model 687, Harvard Apparatus, Cambridge, UK). Posteriormente, a glândula lacrimal extraorbital localizada na área subdérmica acima do músculo masseter e sob o nervo ótico foi excisada através de uma incisão transversal de 10 mm na parte anterior do trago da orelha esquerda. A pele foi suturada por um método geral. O tempo de operação de ELGE não excedeu 5 minutos para cada rato. Após 6 dias depois da operação de ELGE, a confirmação foi realizada através do teste de Schirmer, medindo a quantidade de secreção lacrimal se a síndrome do olho seco foi induzida. Enquanto isso, cada rato do grupo controle com a operação simulada foi verificado quanto à presença e localização da glândula lacrimal extraorbital através de uma incisão na pele, e a pele foi suturada sem a excisão da mesma (Fig. 134).

[00307] O peso médio do grupo teste ELGE medido antes da operação de ELGE foi de  $241,59 \pm 13,56$  g, e o peso médio medido após 6 dias da operação de ELGE foi de  $297,38 \pm 34,02$  g. O peso médio do grupo controle medido antes da operação simulada foi de  $240,13 \pm 25,63$  g, e o peso médio medido após 6 dias da operação simulada foi de  $297,38 \pm 34,02$  g (Fig. 135).

[00308] A quantidade média de secreção lacrimal do grupo controle foi de  $8,34 \pm 0,73$  mm<sup>3</sup>, e a quantidade média de secreção lacrimal do grupo teste ELGE foi de  $3,55 \pm 0,70$  mm<sup>3</sup>. 8 Ratos por grupo e um total de 32 grupos foram selecionados com base na quantidade média de secreção lacrimal.

[00309] Como um fármaco de referência, foi utilizado o diquafosol sódico a 3% (Santen, Tokyo, Japão; a seguir, DS), que está atualmente presente no mercado.

[00310] Os presentes testes em animais foram conduzidos com a aprovação prévia do Animal Experimental Ethics Committee of Daegu Haany University (Aprovação No. DHU2017-003, January 12, 2017). Todos os animais de teste foram levados a jejuar por 18 horas antes da operação de ELGE e do sacrifício final, exceto pela água de alimentação.

[00311] Os 32 grupos foram resumidos na Tabela 12.

Tabela 12

Classificação do grupo	32 grupos no total; 8 ratos por grupo
Grupo controle simulado	Grupo administrado com solução salina fisiológica após a operação simulada
grupo controle ELGE	Grupo administrado com solução salina fisiológica após a operação de ELGE
Referência	Grupo administrado com DS após a operação de ELGE
YY-102	Grupo administrado com uma solução YY-102 a 0,3% após a operação de ELGE
Série YDE	Grupo administrado com qualquer dentre soluções YDE-01 a YDE-28 a 0,3% (28 grupos no total)

[00312] Além disso, para avaliar o efeito da proteção ocular na síndrome do olho seco por YDE-029 a YDE-043, preparado no Exemplo de Trabalho 1, um total de 200 ratos machos do tipo Sprague-Dawley

(OrientBio, Seungnam, Korea) foi adaptado por 7 dias. A síndrome do olho seco foi induzida em 165 ratos de teste através de ELGE. 8 Ratos de teste sem anormalidade ocular foram submetidos à operação simulada como um grupo controle. O ELGE foi realizado como descrito acima.

[00313] O peso médio do grupo teste ELGE medido antes da operação de ELGE foi de  $264,09 \pm 11,53\text{g}$ , e o peso médio medido após 6 dias da operação de ELGE foi de  $316,13 \pm 15,77\text{g}$ . O peso médio do grupo controle medido antes da operação simulada foi de  $263,50 \pm 9,24\text{g}$ , e o peso médio medido após 6 dias da operação simulada foi de  $315,25 \pm 10,85\text{g}$  (Fig. 136).

[00314] A quantidade média de secreção lacrimal do grupo controle foi de  $10,90 \pm 1,69 \text{ mm}^3$ , e a quantidade média de secreção lacrimal do grupo teste ELGE foi de  $4,83 \pm 0,99 \text{ mm}^3$ . 8 Ratos por grupo e um total de 20 grupos foram selecionados com base na quantidade média de secreção lacrimal.

[00315] Como um fármaco de referência, foi utilizado DS a 3%, atualmente no mercado.

[00316] Os presentes testes em animais foram conduzidos com aprovação prévia do Animal Experimental Ethics Committee of Daegu Haany University (Aprovação No. DHU2017-050, June 08, 2017). Todos os animais de teste foram levados a jejuar por 18 horas antes da operação de ELGE e do sacrifício final, exceto pela água de alimentação.

[00317] Os 20 grupos foram resumidos na Tabela 13.

**Tabela 13**

Classificação do grupo	20 grupos no total; 8 ratos por grupo
Grupo controle simulado	Grupo administrado com solução salina fisiológica após a operação simulada
grupo controle ELGE	Grupo administrado com solução salina fisiológica após a operação de ELGE
Referência	Grupo administrado com DS após a operação de ELGE

YY-101	Grupo administrado com uma solução de YY-101 a 0,3% após a operação de ELGE
YY-102	Grupo administrado com uma solução YY-102 a 0,3% após a operação de ELGE
Série YDE	Grupo administrado com qualquer dentre soluções YDE-01 a YDE-28 a 0,3% (15 grupos no total)

### **Exemplo Experimental 2.2: Administração dos derivados de YDE**

[00318] Para as séries YDE-001 a YDE-028, as séries YY-102 e 28YDE foram dissolvidas em solução salina fisiológica em uma concentração de 3 mg/ml e administradas na dose de 5 µl/olho às 9h30 e 15h30 diariamente por 14 dias após 7 dias da operação de ELGE por um total de 28 vezes. A solução de DS foi dissolvida em solução salina fisiológica a uma concentração de 30 mg/ml e administrada na dose de 5µl/olho duas vezes ao dia por 14 dias após 7 dias da operação de ELGE por um total de 28 vezes. Para os grupos controle simulado e controle ELGE, foi aplicada a mesma estimulação como a administração. Para evitar o ressecamento excessivo dos olhos, o mesmo volume de solução salina fisiológica foi aplicado da mesma maneira no lugar das substâncias testadas.

[00319] Além disso, para as séries YDE-029 a YDE-043, YY-102 e 15YDE foram dissolvidas em solução salina fisiológica a uma concentração de 3 mg/ml e administradas na dose de 5µl/olho às 9h30 e 15h30 diariamente por 14 dias após 7 dias da operação de ELGE por um total de 28 vezes. A solução de DS foi dissolvida em solução salina fisiológica a uma concentração de 30 mg/ml e administrada na dose de 5µl/olho duas vezes ao dia por 14 dias após 7 dias da operação de ELGE por um total de 28 vezes. Para os grupos controle simulado e controle ELGE, foi aplicada a mesma estimulação como a administração. Para evitar o ressecamento excessivo dos olhos, o mesmo volume de solução salina fisiológica foi aplicado da mesma maneira no lugar das substâncias testadas (Fig. 137).

**Exemplo Teste 2.3: Confirmação das alterações na quantidade de secreção lacrimal pelos derivados de YDE**

[00320] Após 6 dias da cirurgia de ELGE, as alterações na quantidade de secreção lacrimal foram medidas nos dias 7 e 14 após a administração de YDE-001 a YDE-043. A quantidade de secreção lacrimal foi medida pela diminuição na distância de deslocamento das lágrimas absorvidas pelo papel de cloreto de cobalto no tamanho de 1x15 mm (Toyo Roshi Kaisha, Japan).

[00321] O papel de cloreto de cobalto foi colocado no canto lateral de um rato por 60 segundos para absorver as lágrimas (Fig. 139). O comprimento da área absorvida pelo canto do papel de cloreto de cobalto foi medido com um paquímetro digital eletrônico (Mytutoyo, Tokyo, Japan) (Fig. 138).

[00322] A Fig. 139 mostra os resultados do teste, em que A é para o grupo controle simulado, B é para o grupo controle ELGE, C é para o grupo de referência DS, D é para o grupo administrado com YY-102 e E a AF são para os grupos administrados com YDE-001 a YDE-028 em ordem.

[00323] Como um resultado, foi confirmado que a quantidade de secreção lacrimal diminuiu após 6 dias da operação de ELGE nos dias 7 e 14 após a aplicação de solução salina fisiológica no grupo controle ELGE em comparação ao grupo controle simulado. Nos grupos tratados com derivados de YDE e no grupo de referência DS, a quantidade de secreção lacrimal foi aumentada em comparação ao grupo controle ELGE, exceto nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-9, YDE-10, YDE-17. YDE-19, YDE-20, YDE-21, YDE-22, YDE-25, YDE-27 e YDE-28, que não mostraram alterações significativas na quantidade de secreção lacrimal após a administração por 14 dias. Especialmente, a quantidade de secreção lacrimal foi aumentada em mais de 20% nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-

15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE- 23 e YY-102 em comparação ao grupo de referência DS.

[00324] As quantidades específicas de secreção lacrimal são mostradas na Figura 140 e Tabela 14.

Tabela 14

No.	Volumes Lacrimais (mm <sup>3</sup> )	
	Dia 7	Dia 14
YY-101	7,66±0,61	6,00±0,69
YY-102	4,59±1,43	5,77±1,99
YDE-001	4,88±1,62	5,92±2,19
YDE-002	3,84±1,16	5,01±1,67
YDE-003	4,13±1,76	4,88±1,57
YDE-004	3,42±1,06	5,19±1,84
YDE-005	3,85±0,93	5,08±1,91
YDE-006	3,44±1,69	5,35±1,68
YDE-007	3,91±1,28	5,45±1,26
YDE-008	4,57±1,25	6,10±2,36
YDE-009	3,76±1,21	4,54±1,11
YDE-010	3,42±1,31	4,35±1,36
YDE-011	4,22±1,45	6,16±2,16
YDE-012	3,68±0,99	5,67±1,86
YDE-013	5,27±1,50	5,49±1,92
YDE-014	3,81±1,21	5,62±1,85
YDE-015	4,03±2,19	6,65±2,13
YDE-016	4,59±1,13	5,98±2,27
YDE-017	4,00±1,22	4,89±1,50
YDE-018	3,75±1,54	4,99±1,60
YDE-019	4,84±1,39	4,52±1,07
YDE-020	3,41±1,47	4,20±1,35
YDE-021	4,08±1,33	4,90±1,13
YDE-022	3,19±0,67	4,10±0,95
YDE-023	5,32±2,30	5,78±2,23
YDE-024	3,85±1,30	5,72±1,36
YDE-025	3,21±0,72	4,72±2,19
YDE-026	4,32±1,47	6,01±1,83
YDE-027	2,82±0,86	3,95±1,52
YDE-028	4,04±0,99	4,73±1,18

[00325] A Fig. 141 mostra os resultados do teste, em que A é para o grupo controle simulado, B é para o grupo controle ELGE, C é para o grupo de referência DS, D é para o grupo administrado com YY-102 e E a S são para os grupos administrados com YDE-029 a YDE-043 em ordem.

[00326] Como um resultado, foi confirmado que a quantidade de secreção lacrimal diminuiu após 6 dias da operação de ELGE nos dias 7 e 14 após a aplicação de solução salina fisiológica no grupo controle ELGE em comparação ao grupo controle simulado. Nos grupos tratados com derivados de YDE e no grupo de referência DS, a quantidade de secreção lacrimal foi aumentada em comparação ao grupo controle ELGE, exceto nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-029, YDE-030, YDE-032, YDE-033, YDE-034, YDE-036 e YDE-41, que não mostraram alterações significativas na quantidade de secreção lacrimal após a administração por 14 dias. Especialmente, a quantidade de secreção lacrimal aumentou em mais de 20% nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-040, YDE-043 e YDE-042 em ordem, em comparação ao grupo de referência DS.

[00327] As quantidades específicas de secreção lacrimal são mostradas na Figura 142 e Tabela 15

Tabela 15

No.	Volumes Lacrimais (mm <sup>3</sup> )	
	Dia 7	Dia 14
YY-101	5,36±0,68	6,25±0,68
YY-102	5,77±1,01	6,60±0,64
YDE-029	5,33±1,43	6,03±1,71
YDE-030	5,69±1,79	6,65±2,17
YDE-031	5,63±1,97	5,91±0,85
YDE-032	5,58±0,80	5,03±0,93
YDE-033	4,99±1,20	4,54±1,16
YDE-034	6,16±1,01	6,43±1,86
YDE-035	4,96±0,96	6,25±0,79
YDE-036	4,95±1,05	5,13±1,03
YDE-037	4,98±0,66	5,80±0,90
YDE-039	6,04±1,01	6,44±1,96
YDE-040	5,77±1,05	8,63±1,53
YDE-041	5,01±1,26	6,25±2,15
YDE-042	6,30±1,08	7,97±1,48
YDE-043	5,90±1,06	8,16±1,42

#### **Exemplo Experimental 2.4: Confirmação das alterações no dano à córnea pelos derivados de YDE**

[00328] Depois que YDE-001 a YDE-028 foram administrados aos

olhos 14 vezes, as alterações na permeabilidade da córnea foram verificadas.

[00329] Para medir a permeabilidade da córnea, Zoletyl 50TM (Virbac Lab., Carros, France), um anestésico animal, foi injetado intraperitonealmente na dose de 25 mg/kg. Posteriormente, solução salina contendo uma solução fluorescente a 1% (v/v) (sal de sódio de fluoresceína, Tokyo Kasei Kogyo Co., Tokyo, Japan) foi aplicada aos olhos na dose de 5 µl/olho. Os olhos assim tratados foram fechados e fixados com uma fita adesiva. Após 1 hora, a solução fluorescente restante foi removida usando um cotonete (Fig. 142). Após 12 horas a 24 horas, a permeabilidade da córnea foi medida usando uma lâmpada de tungstênio com luz azul e um biomicroscópio de mesa com lâmpada de fenda oftálmica (modelo SM-70N; Takaci Seiko Co., Nakano, Japan) (Fig. 143).

[00330] A Fig. 144 mostra os resultados do teste, em que A é para o grupo controle simulado, B é para o grupo controle ELGE, C é para o grupo de referência DS, D é para o grupo administrado com YY-102 e E a AF são para os grupos administrados com YDE-001 a YDE-028 em ordem.

[00331] Como um resultado, a permeabilidade do corante fluorescente foi aumentada no grupo controle ELGE em comparação ao grupo controle simulado. A permeabilidade do corante fluorescente não foi reduzida nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-10, YDE-20, YDE-22, YDE-25, YDE-27 e YDE-28 em comparação ao grupo controle ELGE no dia 14 após a administração. Nos grupos tratados com derivados de YDE e no grupo de referência DS, a permeabilidade da córnea do corante fluorescente foi diminuída em comparação ao grupo controle ELGE, exceto nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-10, YDE-20, YDE. -22, YDE-25, YDE-27 e YDE-28. Especialmente, a permeabilidade do corante fluorescente foi diminuída

em mais de 20% nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-15, YDE-11, YDE-08, YDE-26, YDE-16, YDE-01, YDE- 23 e YY-102, em comparação ao grupo de referência DS.

[00332] As permeabilidades específicas do corante fluorescente são mostradas na Figura 145 e na Tabela 16.

Tabela 16

No.	Permeabilidade do corante fluorescente (%)
YY-101	27,53±5,62
YY-102	27,48±14,37
YDE-001	25,49±11,62
YDE-002	38,26±11,25
YDE-003	40,45±6,46
YDE-004	35,05±11,74
YDE-005	37,98±11,53
YDE-006	33,23±13,26
YDE-007	32,79±10,77
YDE-008	20,32±11,87
YDE-009	41,50±7,86
YDE-010	49,29±12,06
YDE-011	18,11±11,61
YDE-012	31,01±11,38
YDE-013	32,24±7,84
YDE-014	31,15±10,87
YDE-015	15,95±6,48
YDE-016	24,57±10,34
YDE-017	39,76±7,42
YDE-018	38,19±10,96
YDE-019	40,39±12,57
YDE-020	47,84±13,47
YDE-021	37,00±10,49
YDE-022	47,82±10,01
YDE-023	26,51±8,18
YDE-024	30,63±10,41
YDE-025	47,10±11,45
YDE-026	22,63±11,23
YDE-027	50,24±11,94
YDE-028	41,17±10,25

[00333] Além disso, YDE-029 a YDE-043 foram cada qual administrado aos olhos 14 vezes e as alterações na permeabilidade da córnea foram verificadas. A medição da permeabilidade da córnea foi realizada da mesma maneira descrita acima (Fig. 146).

[00334] Como um resultado, a permeabilidade do corante fluores-

cente foi aumentada no grupo controle ELGE em comparação ao grupo controle simulado. A permeabilidade do corante fluorescente não foi reduzida nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-29, YDE-32, YDE-33, YDE-36 e YDE-41, em comparação ao grupo controle ELGE no dia 14 após a administração. Nos grupos tratados com derivados de YDE e no grupo de referência DS, a permeabilidade da córnea do corante fluorescente foi diminuída em comparação ao grupo controle ELGE, exceto nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-29, YDE-32, YDE -33, YDE-36 e YDE-41. Especialmente, a permeabilidade do corante fluorescente foi diminuída em mais de 20% nos grupos tratados com uma solução a 0,3% de YDE-40, YDE-43 e YDE-42, em comparação ao grupo de referência DS.

[00335] As permeabilidades específicas do corante fluorescente são mostradas na Fig. 147 e na Tabela 17.

**Tabela 17**

No.	Permeabilidade do corante fluorescente (%)
YY-101	33,80±11,11
YY-102	27,89±7,10
YDE-029	63,45±11,57
YDE-030	30,60±13,61
YDE-031	33,35±11,01
YDE-032	58,90±19,81
YDE-033	60,55±21,22
YDE-034	32,17±12,94
YDE-035	27,62±6,51
YDE-036	57,87±22,91
YDE-037	36,30±9,75
YDE-039	29,94±11,40
YDE-040	18,33±9,41
YDE-041	46,38±26,65
YDE-042	20,72±11,37
YDE-043	19,04±7,36

### **Exemplo Experimental 3: Avaliação da estabilidade dos derivados de YDE**

[00336] Para confirmar a estabilidade de cada substância teste em uma solução aquosa, 10 mg de cada amostra foram dissolvidos em 1

ml de água até uma concentração de 1 mg/ml, que foi então carregada em um frasco de vidro, tampado com uma tampa de borracha, selado com uma tampa de alumínio e armazenado em condições de armazenamento prolongado (25 °C, 75% de RH). A estabilidade da substância teste foi avaliada medindo a quantidade de substâncias relacionadas no período de uma semana, duas semanas, quatro semanas, oito semanas e doze semanas sob as condições de armazenamento a longo prazo.

[00337] Como um resultado, 66,5% das substâncias relacionadas foram geradas em YY-101 após duas semanas. Por outro lado, 1,1% a 30,6% das substâncias relacionadas foram gerados em YDE-001 a YDE-028 após 12 semanas. Os valores específicos são mostrados na Tabela 18.

**Tabela 18**

No.	Quantidade de substâncias relacionadas (%; após 12 semanas)
YY-101	66,51 (após 2 semanas)
YDE-001	3,92
YDE-002	4,93
YDE-003	6,86
YDE-004	2,11
YDE-005	2,97
YDE-006	3,67
YDE-007	3,76
YDE-008	4,42
YDE-009	4,71
YDE-010	4,39
YDE-011	3,83
YDE-012	3,57
YDE-013	5,92
YDE-014	6,72
YDE-015	13,05
YDE-016	11,33
YDE-017	11,88
YDE-018	25,39
YDE-019	13,43
YDE-020	21,54
YDE-021	21,33
YDE-022	19,23
YDE-023	30,66
YDE-024	20,59

YDE-025	5,17
YDE-026	10,15
YDE-027	12,74
YDE-028	1,15

#### **Exemplo Teste 4: Avaliação da recuperação do dano à córnea pelos derivados de YDE**

[00338] Para confirmar se os derivados de YDE poderiam recuperar os danos à córnea, a taxa de crescimento celular das células epiteliais da córnea primária humana foi verificada.

[00339] Especificamente, as células epiteliais da córnea primária (ATCC, ATCCPCS-700-010) foram semeadas em uma placa de cultura de 96 cavidades (Perkin Elmer, 6005680) contendo o Meio Basal de Células Epiteliais da Córnea (ATCC, ATCCPCS-700-030) no Kit de Crescimento Celular Epitelial da Córnea (ATCC, ATCCPCS-700-040) em uma quantidade de  $5 \times 10^3$  células por cavidade, que foi, então, cultivada por 24 horas sob as condições de 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub>.

[00340] YDE-001 a YDE-075 foram dissolvidos em DMSO a 100% (Sigma, D2660) para uma concentração de 10 mM, que foi, então, diluída com DMSO a 100% para uma concentração do composto de 6, 1,9, 0,6, 0,2, 0,06, 0,02, 0,006 e 0,002 mM. 20 µl do derivado de YDE diluído foram adicionados a uma microplaca de 96 cavidades (Greiner Bio-One, 651201) contendo 380 µl do Meio Basal de Células Epiteliais da Córnea, tal que a concentração de DMSO foi diluída a 5%.

[00341] Após 24 horas, 20 µl de cada um dos derivados de YDE diluídos na microplaca de 96 cavidades foram adicionados à placa de cultura de 96 cavidades contendo as células. Como um grupo controle, o hEGF (Sigma, E9644) foi tratado na mesma concentração que os derivados de YDE. As células tratadas com os derivados de YDE ou hEGF foram cultivadas durante 48 horas e 72 horas nas condições de 37 °C e 5% de CO<sub>2</sub> (Figs. 148 a 155).

[00342] As células cultivadas foram tratadas com o reagente lumi-

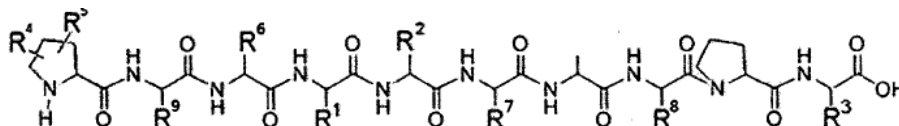
nescente CellTiter-Glo (Promega, G7573) de acordo com as instruções do fabricante e reagiram por 30 minutos à temperatura ambiente. Posteriormente, o sinal fluorescente (ou sinal de luminescência) foi verificado usando um leitor de placas Envision 2014 Multi-label. Os valores medidos foram normalizados usando um controle de veículo (célula de proliferação a 100%).

[00343] Como um resultado, a proliferação celular foi observada em concentrações de 0,3  $\mu$ M ou menos em YY-101, YY-102, YDE-011, YDE-038, YDE-042, YDE-043, YDE-044, YDE-045, YDE -049, YDE-054, YDE-057, YDE-058, YDE-059 e YDE-060. Especialmente, uma alta taxa de proliferação celular foi mostrada em YY-102, YDE-011, YDE-045, YDE-057 e YDE-060 (Figuras 156 a 173).

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela Fórmula 1:

[Fórmula 1]



em que R<sup>1</sup> a R<sup>3</sup> são cada qual independentemente hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila substituída ou não substituída, C<sub>1-10</sub> alcóxi substituído ou não substituído, C<sub>1-10</sub> haloalquila substituída ou não substituída, C<sub>2-10</sub> alquenila substituída ou não substituída, C<sub>2-10</sub> alquinila substituída ou não substituída, C<sub>1-10</sub> alquilenos substituído ou não substituído, C<sub>1-10</sub> alquenileno substituído ou não substituído, C<sub>1-10</sub> alquinileno substituído ou não substituído, C<sub>5-12</sub> arila substituída ou não substituída, C<sub>7-12</sub> arilalquila substituída ou não substituída, C<sub>5-14</sub> arilalquinila substituída ou não substituída, C<sub>8-16</sub> arilalquenila substituída ou não substituída, C<sub>3-10</sub> heteroalquila substituída ou não substituída, C<sub>3-10</sub> cicloalquila substituída ou não substituída, C<sub>3-10</sub> heterocicloalquila substituída ou não substituída, ou C<sub>5-12</sub> heteroarila substituída ou não substituída, a heteroalquila, heterocicloalquila, ou heteroarila contendo pelo menos um dentre N, O, e S,

a substituição refere-se a uma substituição com um substituinte sem hidrogênio, o substituinte sem hidrogênio pode ser pelo menos um selecionado a partir do grupo consistindo em -X<sub>1</sub>, -R<sub>a</sub>, -O<sup>-</sup>, =O, -OR<sub>a</sub>, -SR<sub>a</sub>, -S<sup>-</sup>, -N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>a</sub>)<sub>3</sub>, =NR<sub>a</sub>, -C(X<sub>1</sub>)<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, -NO<sub>2</sub>, =N-OH, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHC(=O)R<sub>a</sub>, -C(=O)R<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>OR<sub>a</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>a</sub>, -S(=O)R<sub>a</sub>, -OP(=O)(OR<sub>a</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>a</sub>, alquilenos-C(=O)R<sub>a</sub>, -C(=S)R<sub>a</sub>, -C(=O)OR<sub>a</sub>, alquilenos-C(=O)OR<sub>a</sub>, -C(=O)O<sup>-</sup>, alquilenos-C(=O)O<sup>-</sup>, -C(=S)OR<sub>a</sub>, -C(=O)SR<sub>a</sub>, -C(=S)SR<sub>a</sub>, -C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, alquilenos-C(=O)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, -C(=S)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, e -C(-NR<sub>a</sub>)NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>, X<sub>1</sub> é F, Cl, Br,

ou I,  $R_a$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{5-12}$  arila,  $C_{7-12}$  arilalquila, ou heterociclo,

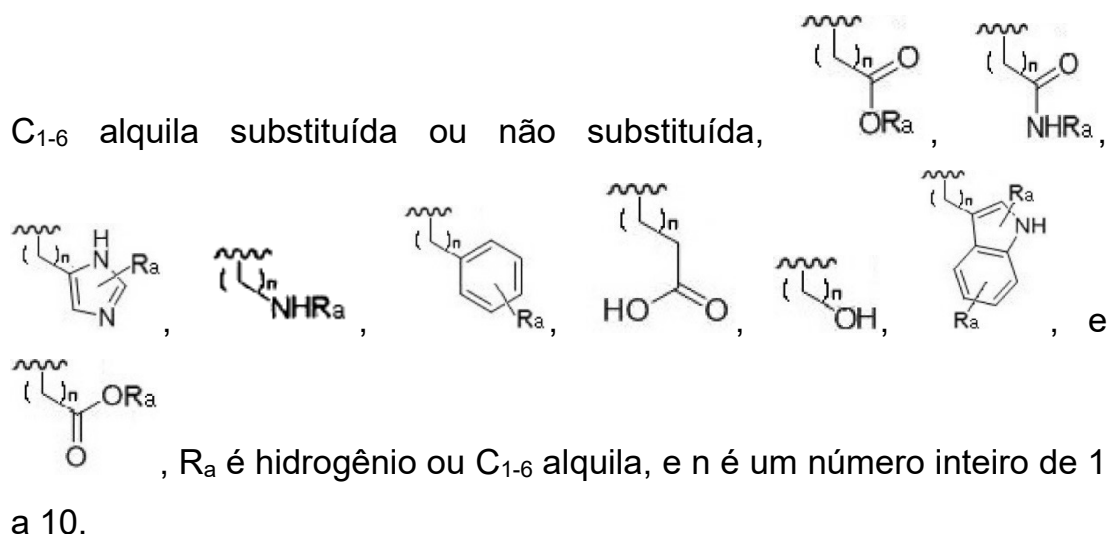
$R^4$  e  $R^5$  são cada qual independentemente hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída,  $-X_2$ ,  $-R_b$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-CH_2OR_b$ , ou  $-OR_b$ ,  $X_2$  é F, Cl, Br, ou I,  $R_b$  é H,  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída,  $C_{5-12}$  arila substituída ou não substituída,  $C_{7-12}$  arilalquila substituída ou não substituída, ou heterociclo substituída ou não substituída,

$R^6$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída, o substituinte sendo  $-C(=O)NH_2$ ,

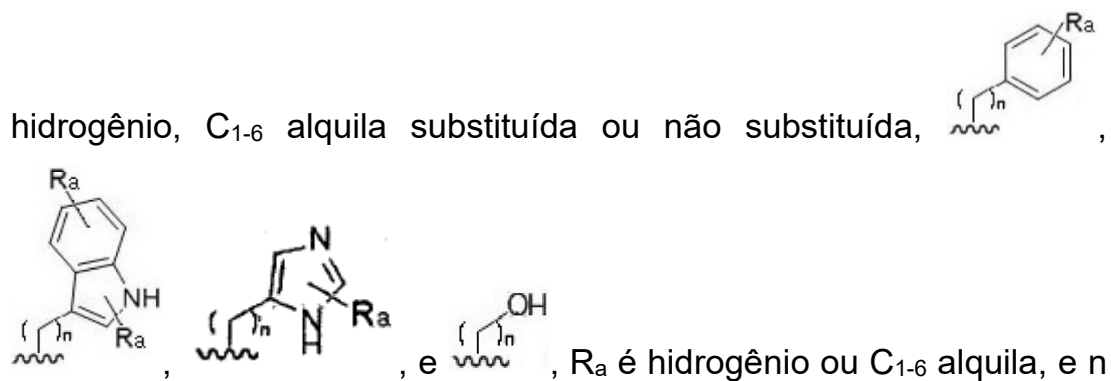
$R^7$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila, e

$R^8$  e  $R^9$  são hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila não substituída.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo consistindo em

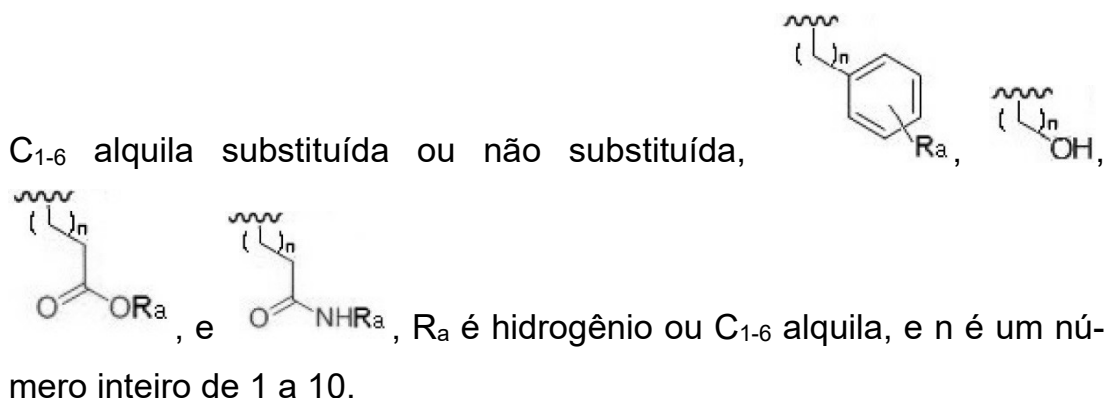


3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^2$  é selecionado a partir do grupo consistindo em



é um número inteiro de 1 a 10.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^3$  é selecionado a partir do grupo consistindo em

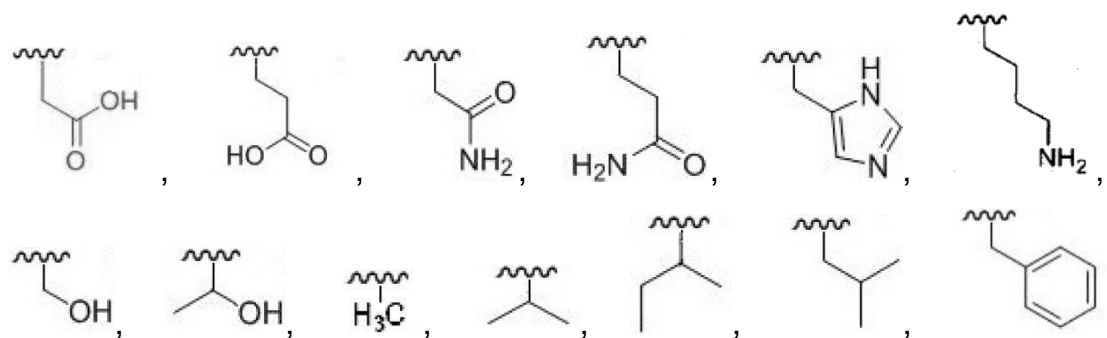


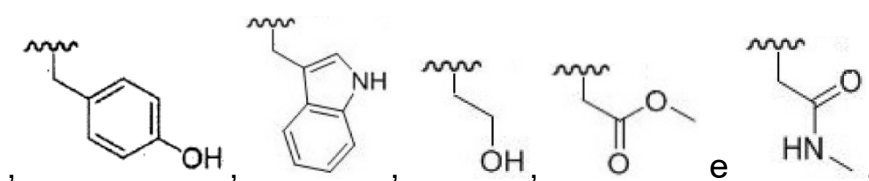
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^4$  e  $R^5$  são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo consistindo em  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída,  $-OR_b$ ,  $=O$ ,  $-CH_2OR_b$ , e  $-X_2$ , e  $R_b$  é hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila.

6. Composto de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que  $X_2$  é F, Cl, Br, ou I.

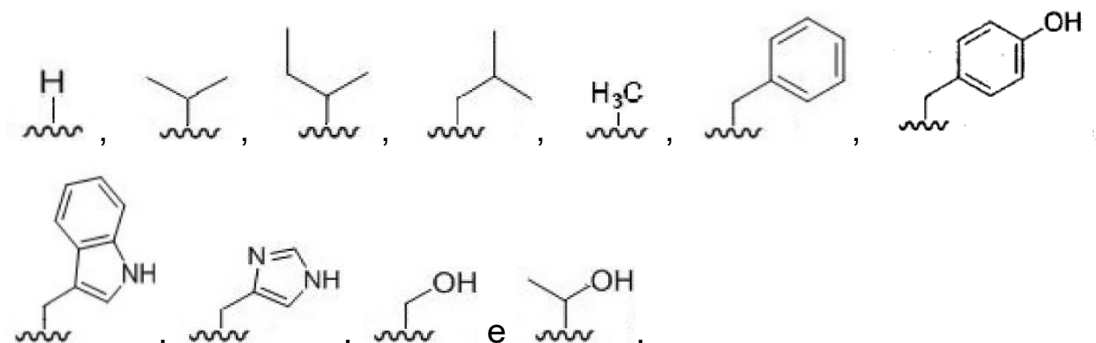
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R^6$  a  $R^9$  são cada qual independentemente hidrogênio ou  $C_{1-6}$  alquila substituída ou não substituída, e o substituinte é  $-C(=O)NH_2$ .

8. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que  $R^1$  é selecionado a partir do grupo consistindo em

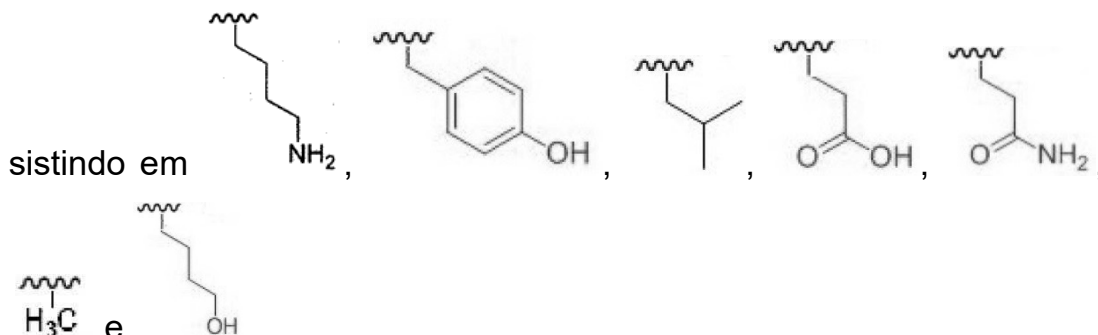




9. Composto de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R<sup>2</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em



10. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R<sup>3</sup> é aquele selecionado a partir do grupo consistindo em



11. Composto de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que R<sup>4</sup> é selecionado a partir do grupo consistindo em H, -OH, =O, e -CH<sub>3</sub>.

12. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é qualquer um selecionado a partir do grupo consistindo em HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asn-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Gln-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-His-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Lys-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ser-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Thr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ala-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Val-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-

Gln-Ile-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Phe-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Tyr-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Trp-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Ser(Homo)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp(Me)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asn(Me)-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, <sub>D</sub>-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, <sub>D</sub>-Hyp(2R,4S)-Gly-<sub>D</sub>-Gln-<sub>D</sub>-Leu-Gly-<sub>D</sub>-Leu-<sub>D</sub>-Ala-Gly-<sub>D</sub>-Pro-<sub>D</sub>-Lys,<sub>D</sub>-Hyp(2R, 4R)-Gly-<sub>D</sub>-Gln-<sub>D</sub>-Leu-Gly-<sub>D</sub>-Leu-<sub>D</sub>-Ala-Gly-<sub>D</sub>-Pro-<sub>D</sub>-Lys,

HyP-Gly-Gln-Asp-Val-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Ile-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Leu-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Phe-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Tyr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Trp-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-His-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Ser-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Asp-Thr-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Ala-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Tyr, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Leu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Glu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Gln, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Nle(6-OH), HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala, <sub>D</sub>-HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala,

Hyp(2S, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-oxo)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-oxo)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-hidroxiMe)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Fluoro)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Dimetil)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (4-Me)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, (5-Me)Pro-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,

Hyp-Gly-Ala-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Ala-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Ala-Pro-

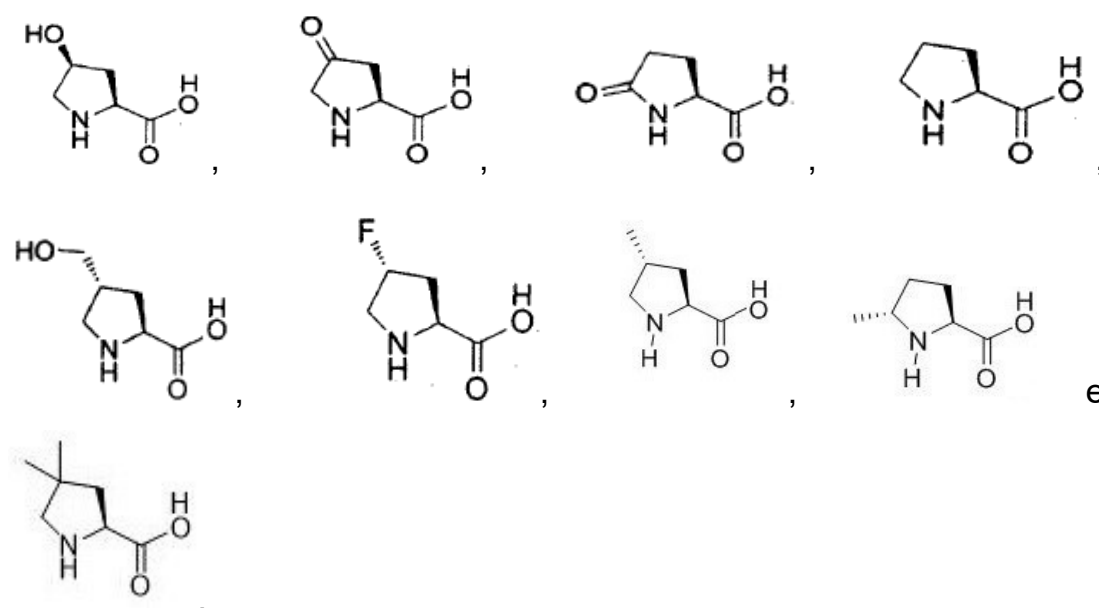
Lys, Hyp-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,  $D$ -Hyp(2R, 4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys,  $e_D$ -Hyp(2R, 4S)-Ala-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Ala.

13. Peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Xaa-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, caracterizado pelo fato de que Xaa é selecionado a partir do grupo consistindo em Glu, Asn, Gln, His, Lys, Ser, Thr, Ala, Val, Ile, Leu, Phe, Tyr, Trp, homo-Ser, Asp(Me), e Asn(Me).

14. Peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Asp-Xaa-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, caracterizado pelo fato de que Xaa é selecionado a partir do grupo consistindo em Val, Ile, Leu, Ala, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, e (N-Me)Gly.

15. Peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Xaa, caracterizado pelo fato de que Xaa é selecionado a partir do grupo consistindo em Tyr, Leu, Glu, Gln, Ala, e Nie(6-OH).

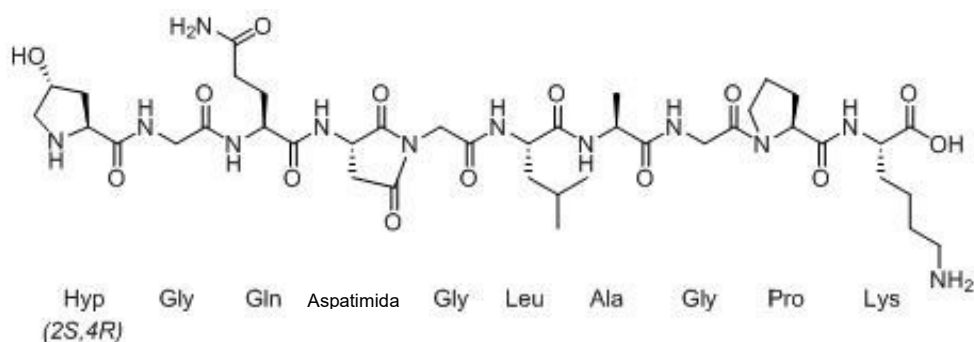
16. Peptídeo tendo uma sequência de aminoácido representada por PD-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, caracterizado pelo fato de que PD é qualquer um selecionado a partir do grupo consistindo nas seguintes fórmulas:



17. Peptídeo, caracterizado pelo fato de ter qualquer uma sequência de aminoácido selecionada a partir do grupo consistindo em Ala-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Pro-Lys, Hyp-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala-Gly-Ala-Lys, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu-Ala, HyP-Gly-Gln-Glu-Gly-Leu-Gly, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly-Leu,  $D$ -HyP(2R, 4S)-Gly- $D$ -Gln- $D$ -Leu-Gly- $D$ -Leu, HyP-Gly-Gln-Leu-Gly, HyP-Gly-Gln- $D$ -Leu-Gly, e  $D$ -HyP(2R, 4S)-Gly-Gln-Leu-Gly.

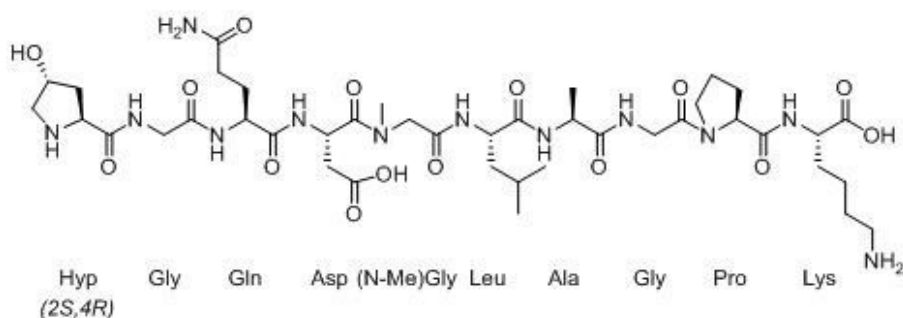
18. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela Fórmula 8:

[Fórmula 8]



19. Composto, caracterizado pelo fato de que é representado pela Fórmula 10:

[Fórmula 10]



20. Composição farmacêutica para tratamento de uma doença ocular, caracterizada pelo fato de que compreende o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, 18 e 19, ou o peptídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 13 a 17, como um ingrediente farmacêutico ativo.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindica-

ção 20, caracterizada pelo fato de que a doença ocular é aquela selecionada a partir do grupo consistindo em retinopatia, ceratite, degeneração macular seca, degeneração macular úmida, síndrome do olho seco, ceratoconjuntivite seca e distúrbio do epitélio ceratoconjuntival.

22. Método para tratar uma doença ocular, caracterizado pelo fato de que compreende administrar o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 12, 18, e 19, ou o peptídeo como definido em qualquer uma das reivindicações 13 a 17, a um indivíduo.

FIG. 1

No.	Número do Lote	Nome do Peptídeo	Sequência	M.W.	Pureza (%)	Quantidade (mg)	Solubilidade (0.5mg/ml)
1	K161389	YDE-001	OGQEGLAGPK (O-Hidroxirolina)	969.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Água
2	K161390	YDE-002	OGQNGLAGPK (O-Hidroxirolina)	954.0	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Água
3	K161391	YDE-003	OGQQGLAGPK (O-Hidroxirolina)	968.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Água
4	K161392	YDE-004	OGQHGLAGPK (O-Hidroxirolina)	977.1	>99.7%	5.0mg 10.0mg	Água
5	K161393	YDE-005	OGQKGLAGPK (O-Hidroxirolina)	968.1	>99.5%	5.0mg 10.0mg	Água
6	K161394	YDE-006	OGQSGLAGPK (O-Hidroxirolina)	927.0	>98.9%	5.0mg 10.0mg	Água
7	K161395	YDE-007	OGQTGLAGPK (O-Hidroxirolina)	941.0	>98.0%	5.0mg 10.0mg	Água
8	K161396	YDE-008	OGQAGLAGPK (O-Hidroxirolina)	911.0	>98.8%	5.0mg 10.0mg	Água
9	K161397	YDE-009	OGQVGLAGPK (O-Hidroxirolina)	939.1	>98.1%	5.0mg 10.0mg	Água
10	K161398	YDE-010	OGQIGLAGPK (O-Hidroxirolina)	953.1	>99.0%	5.0mg 10.0mg	Água
11	K161399	YDE-011	OGQIGLAGPK (O-Hidroxirolina)	953.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	Água
12	K161400	YDE-012	OGQFGLAGPK (O-Hidroxirolina)	987.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	Água
13	K161401	YDE-013	OGQYGLAGPK (O-Hidroxirolina)	1003.1	>98.7%	5.0mg 10.0mg	Água
14	K161402	YDE-014	OGQWGLAGPK (O-Hidroxirolina)	1026.2	>98.5%	5.0mg 10.0mg	Água
15	K161403	YDE-015	OGQDVLGPK (O-Hidroxirolina)	997.1	>99.1%	5.0mg 10.0mg	Água
16	K161404	YDE-016	OGQDLGPK (O-Hidroxirolina)	1011.1	>99.4%	5.0mg 10.0mg	Água
17	K161405	YDE-017	OGQDLGPK (O-Hidroxirolina)	1011.1	>98.0%	5.0mg 10.0mg	Água
18	K161406	YDE-018	OGQDALGPK (O-Hidroxirolina)	969.1	>99.6%	5.0mg 10.0mg	Água
19	K161407	YDE-019	OGQDFLAGPK (O-Hidroxirolina)	1045.2	>99.6%	5.0mg 10.0mg	Água
20	K161408	YDE-020	OGQDVLGPK (O-Hidroxirolina)	1061.2	>99.2%	5.0mg 10.0mg	Água
21	K161409	YDE-021	OGQDWLAGPK (O-Hidroxirolina)	1084.2	>98.1%	5.0mg 10.0mg	Água
22	K161410	YDE-022	OGQDHLGPK (O-Hidroxirolina)	1035.1	>98.3%	5.0mg 10.0mg	Água
23	K161411	YDE-023	OGQDSLAGPK (O-Hidroxirolina)	985.1	>96.1%	5.0mg 10.0mg	Água
24	K161412	YDE-024	OGQDTLAGPK (O-Hidroxirolina)	999.1	>98.9%	5.0mg 10.0mg	Água
25	K161413	YDE-025	OGQD-Sar-LAGPK (Sar : me-Gly) (O-Hidroxirolina)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Água
26	K161414	YDE-026	OGQS*GLAGPK (S* : homo-Ser) (O-Hidroxirolina)	941.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Água
27	K161415	YDE-027	OGQD*GLAGPK (D* : D(OMe)) (O-Hidroxirolina)	969.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Água
28	K161416	YDE-028	OGQN*GLAGPK (N* : N(NMe)) (O-Hidroxirolina)	968.1	>95%	5.0mg 10.0mg	Água

FIG. 2

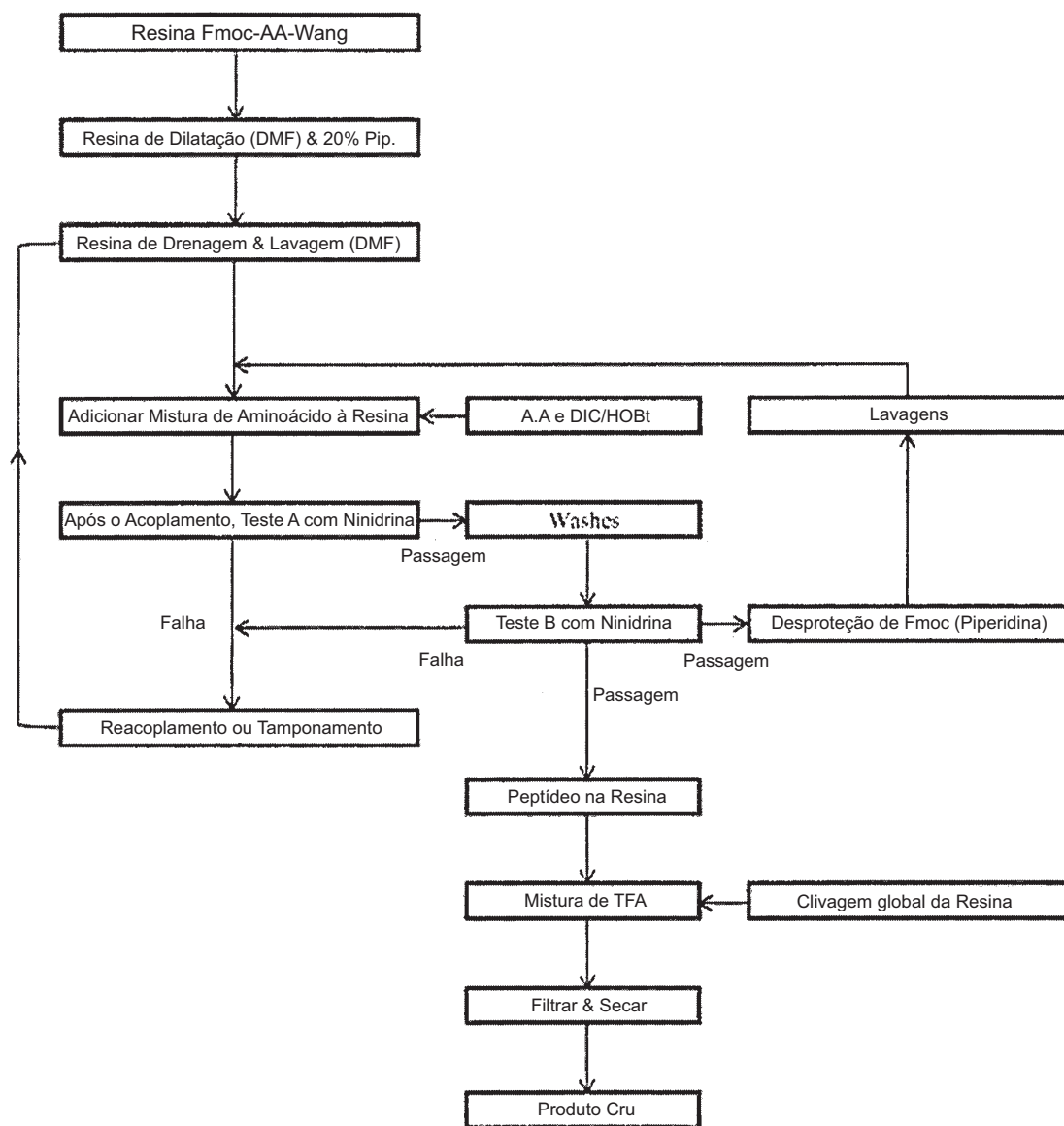


FIG. 3

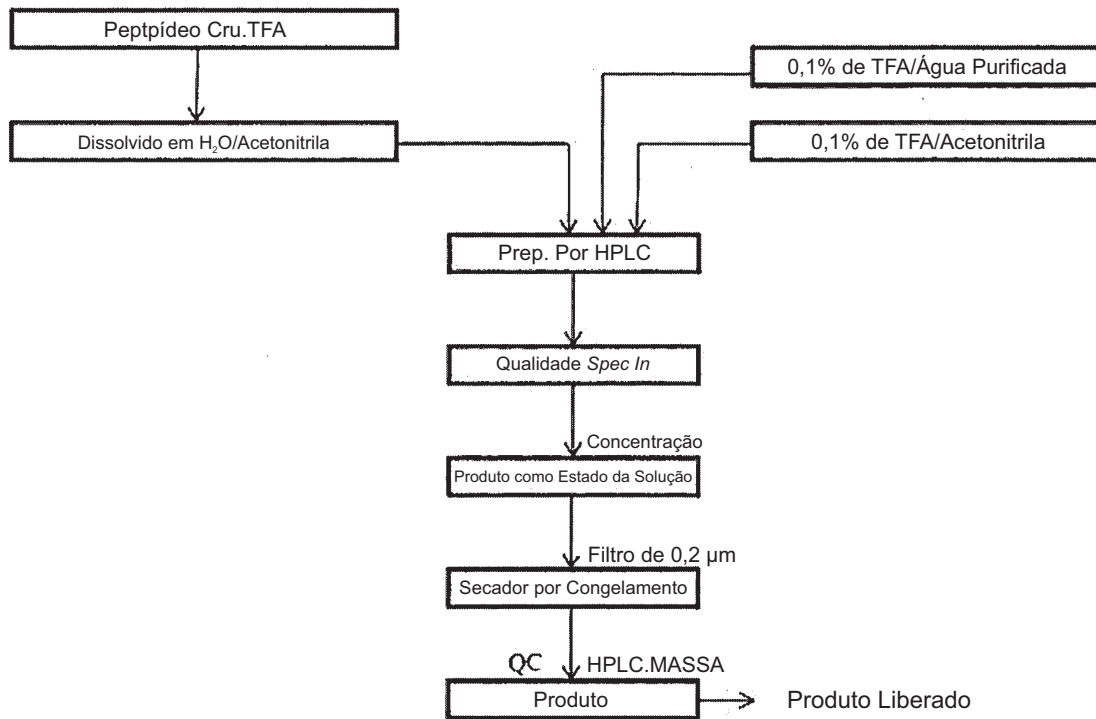
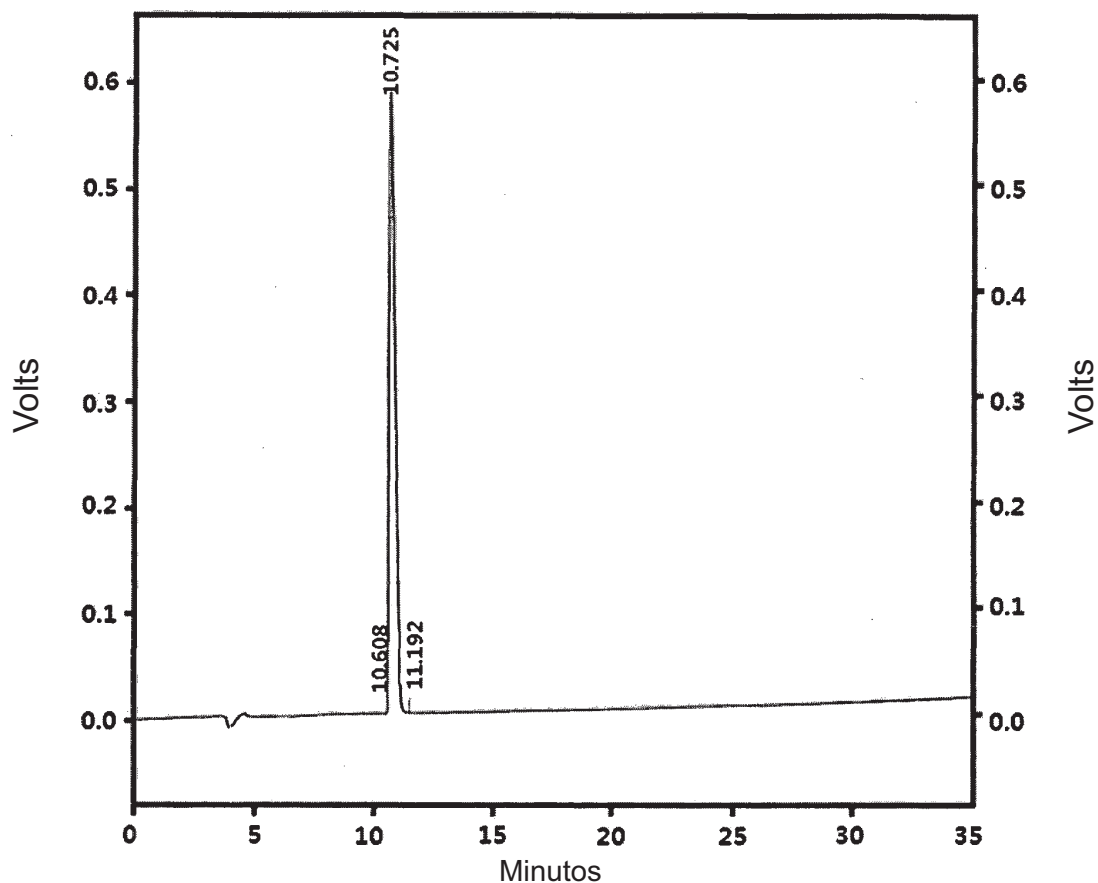


FIG. 4

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161389 (YDE-001)



Detector A

(230nm)

Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	10.608	783	0.008
2	10.725	10120624	99.730
3	11.192	26596	0.262

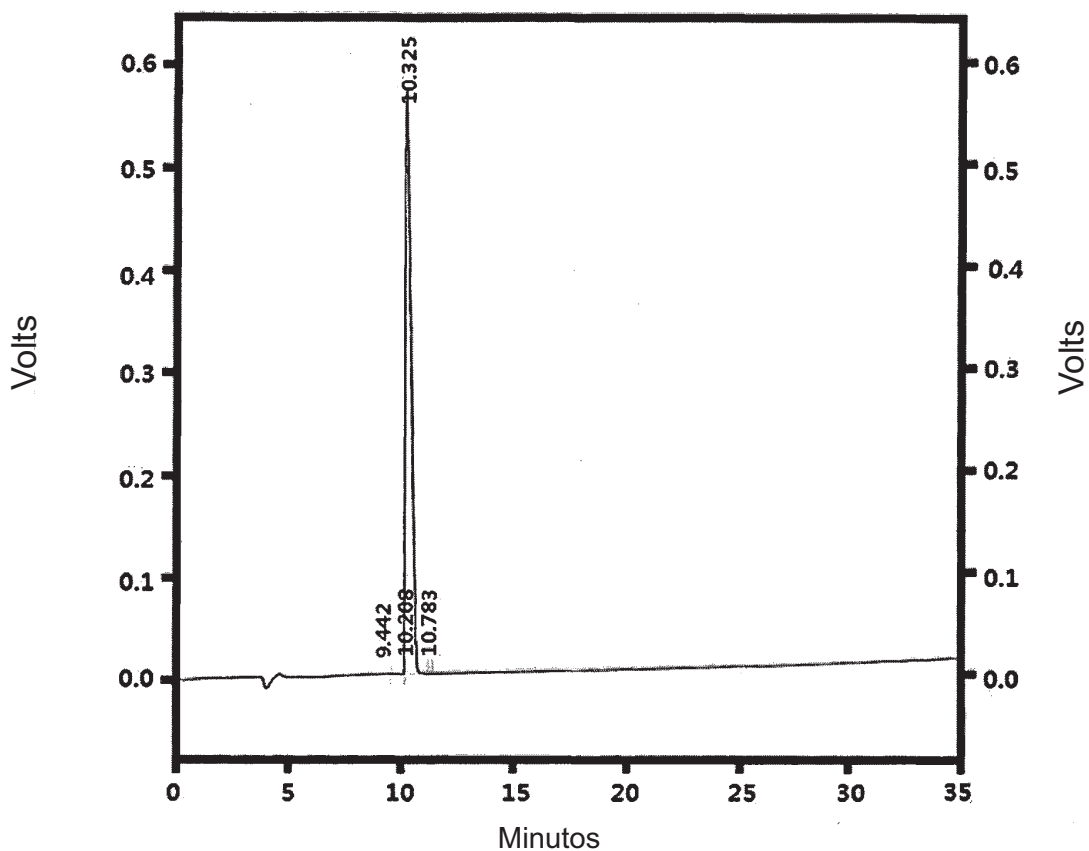
Totais		10148003	100.000
--------	--	----------	---------

FIG. 5

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161390 (YDE-002)



Detector A

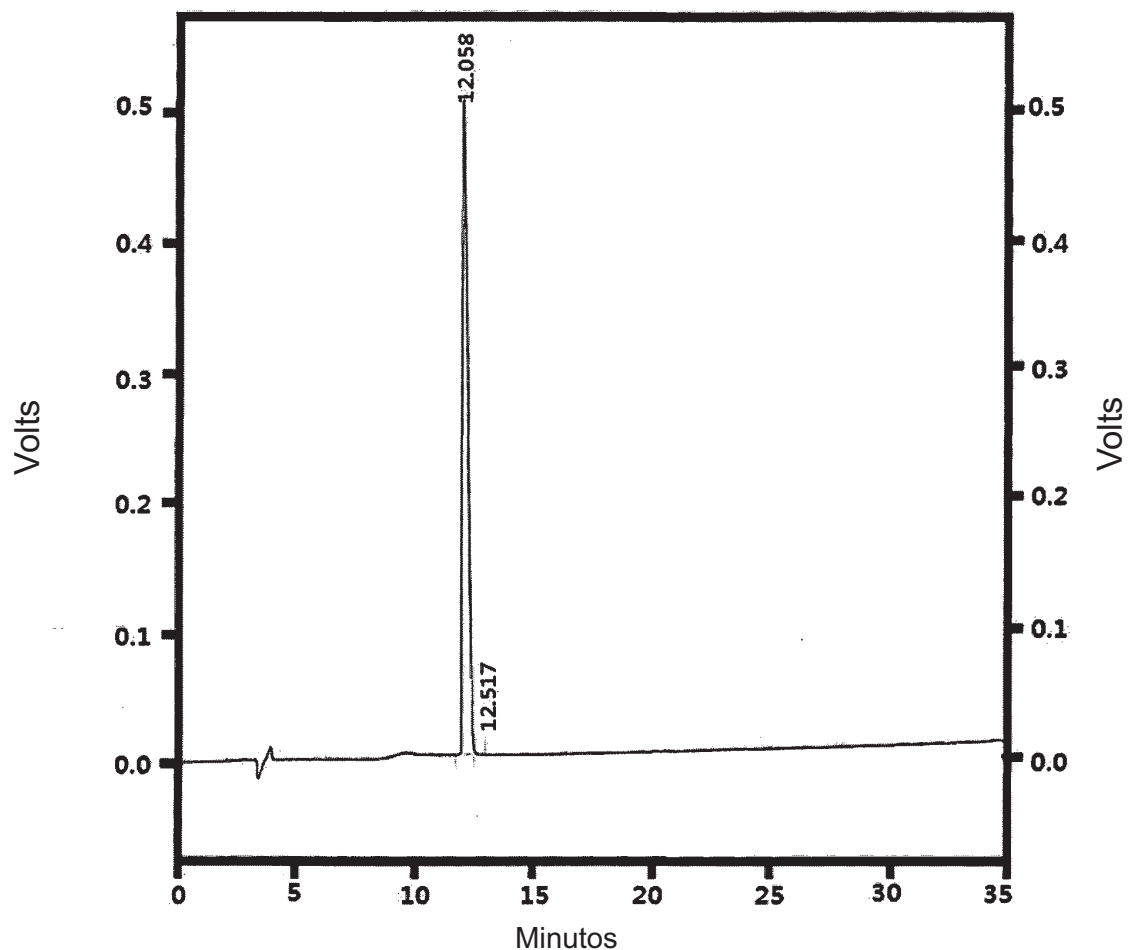
(230nm)	Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1	9.442	290	0.003
	2	10.208	456	0.005
	3	10.325	9921099	99.715
	4	10.783	27655	0.278
Totais			9949500	100.000

FIG. 6

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161391 (YDE-003)



Detector A				
(230nm)	Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1	12.058	7863599	99.774
	2	12.517	17816	0.226
Totais			7881415	100.000

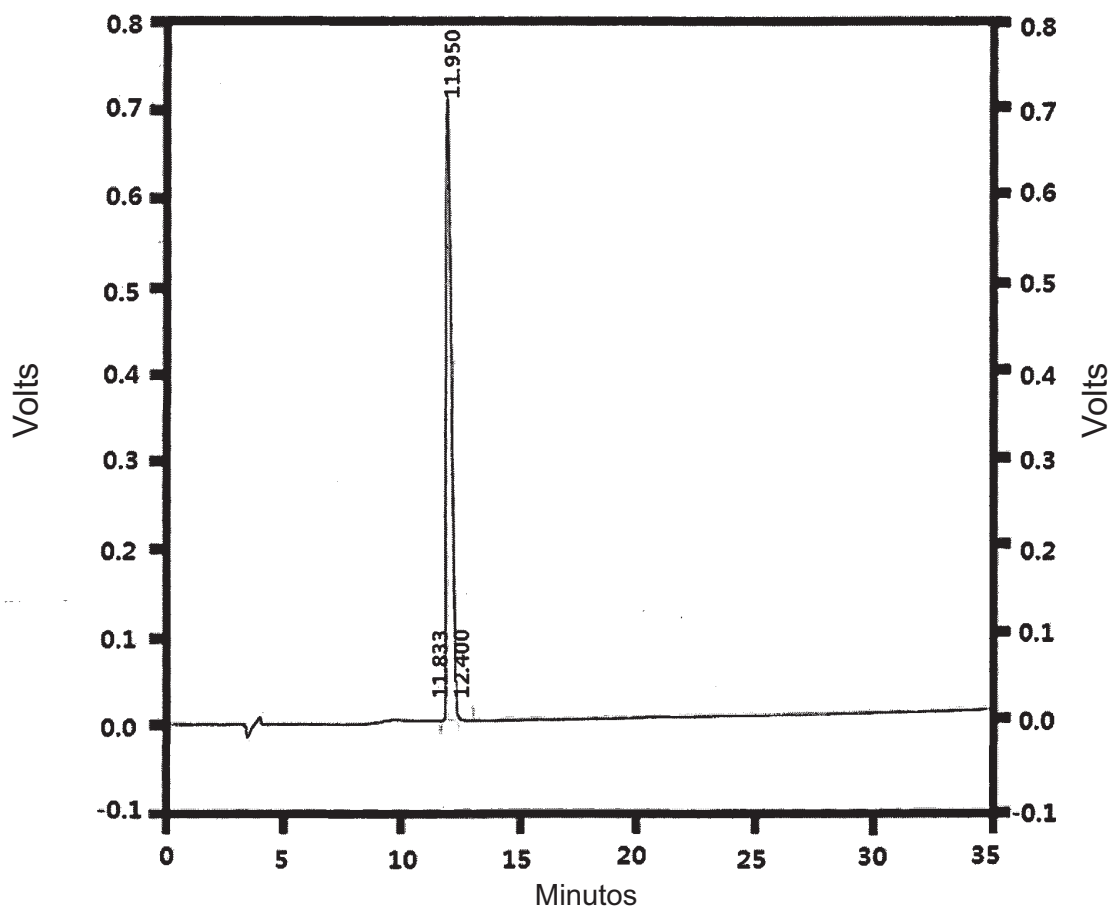
7/133

FIG. 7

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161392 (YDE-004)



Detector A

(230nm)

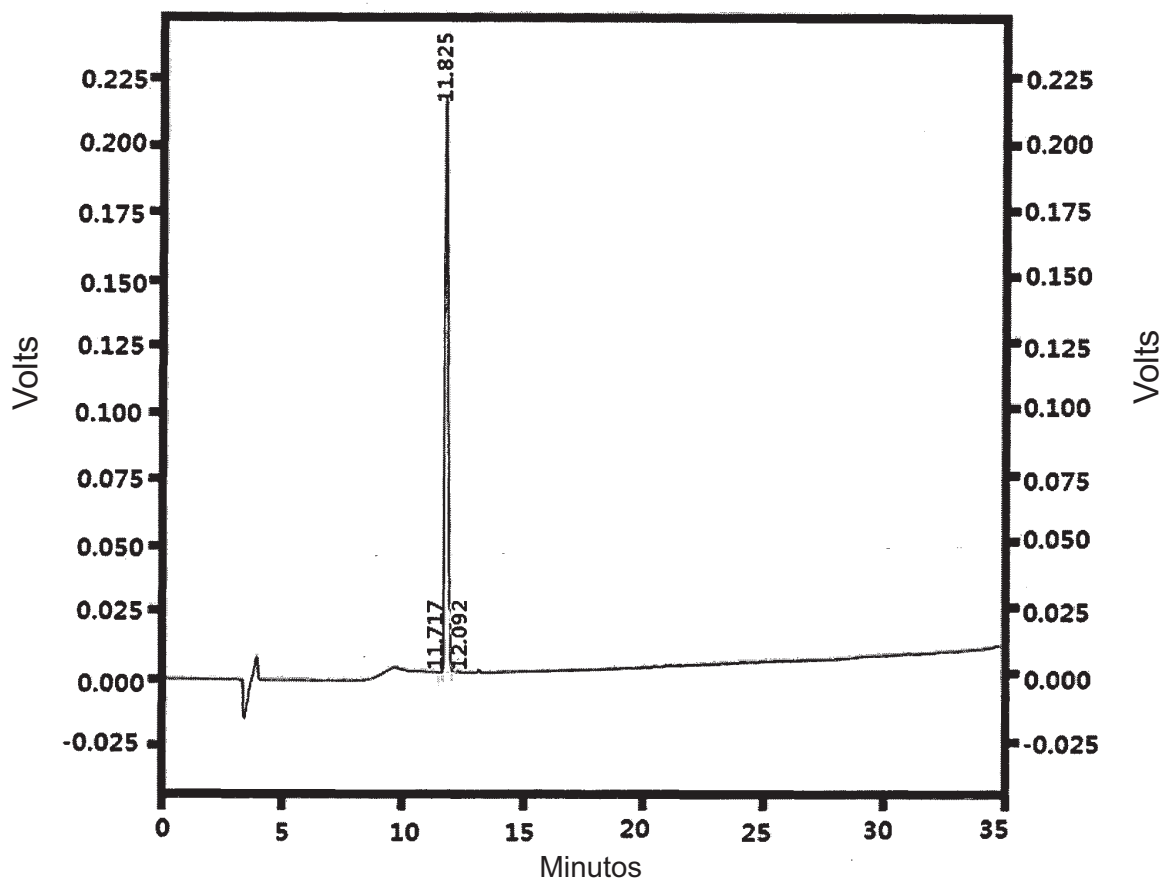
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	11.833	4175	0.038
2	11.950	10864330	99.735
3	12.400	24696	0.227
Totais		10893201	100.000

FIG. 8

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161393 (YDE-005)



Detector A

(230nm)

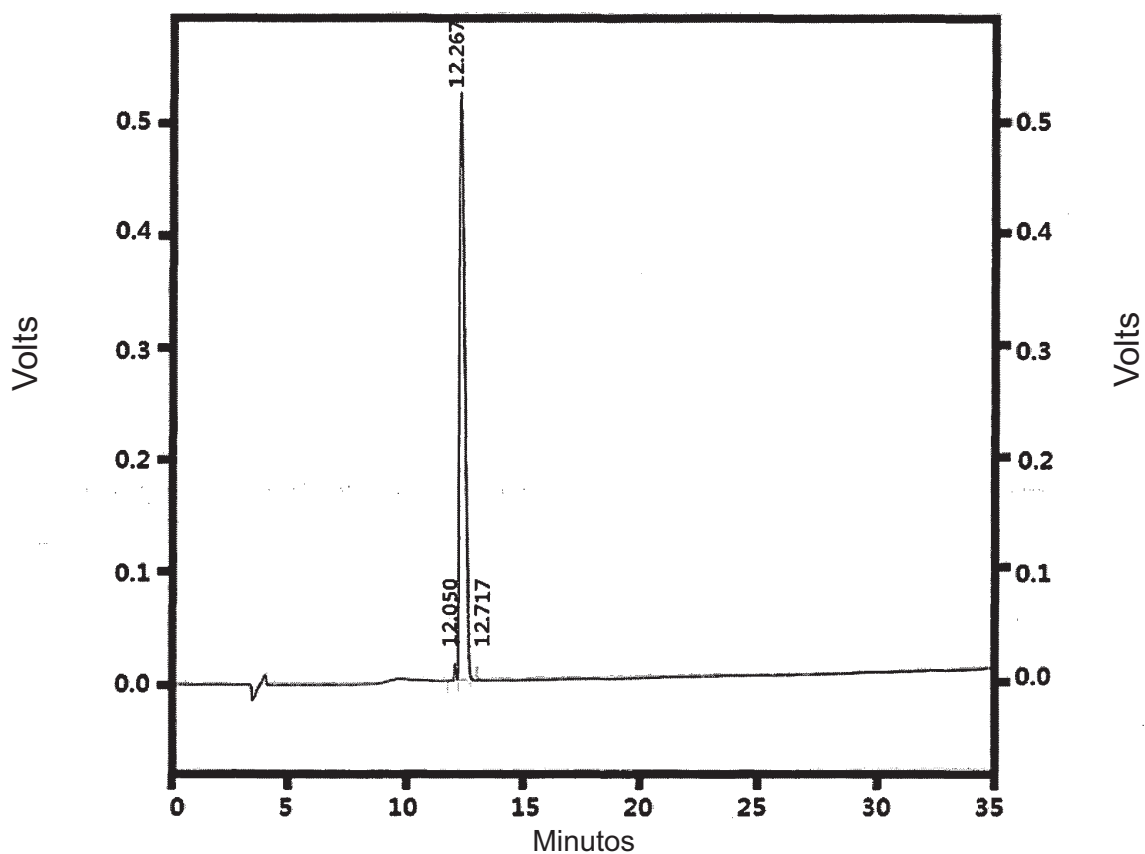
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	11.717	2003	0.102
2	11.825	1950157	99.552
3	12.092	6778	0.346
Totais		1958938	100.000

FIG. 9

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161394 (YDE-006)



Detector A

(230nm)

Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	12.050	78741	0.961
2	12.267	8100790	98.903
3	12.717	11116	0.136
Totais		8190647	100.000

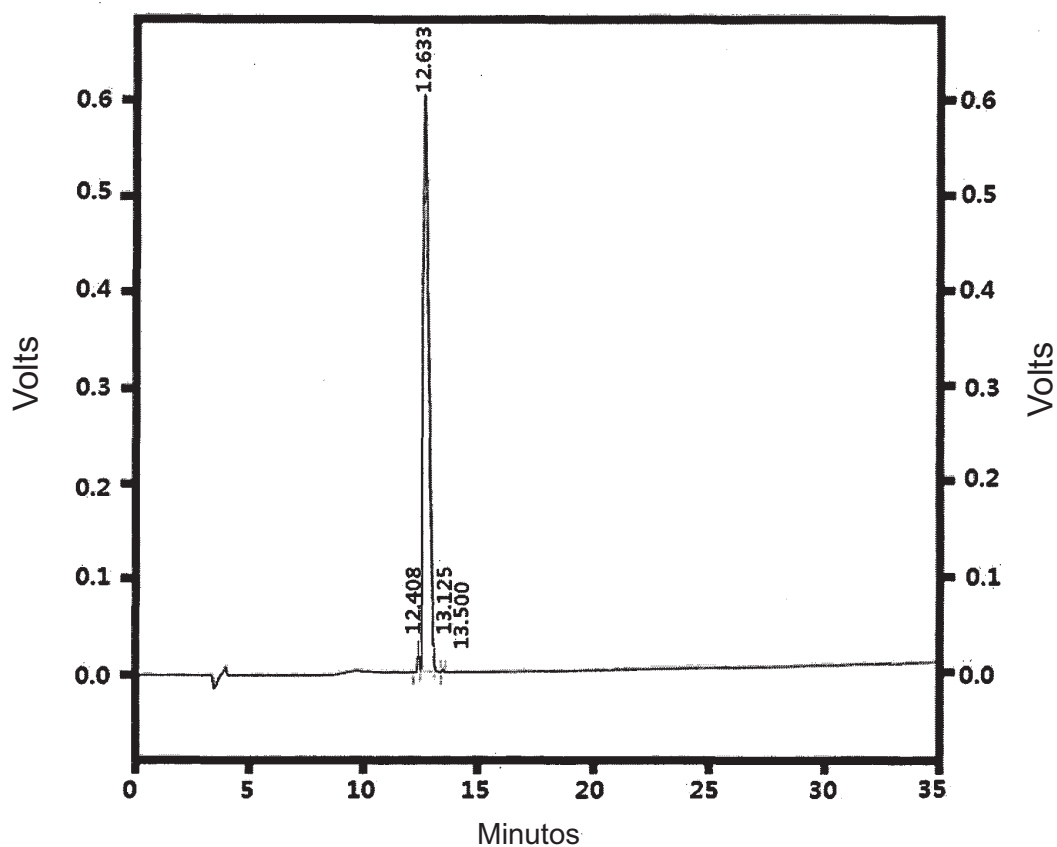
10/133

FIG. 10

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161395 (YDE-007)



Detector A			
(230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	12.408	171422	1.618
2	12.633	10390868	98.067
3	13.125	18102	0.171
4	13.500	15280	0.144
Totais		10595672	100.000

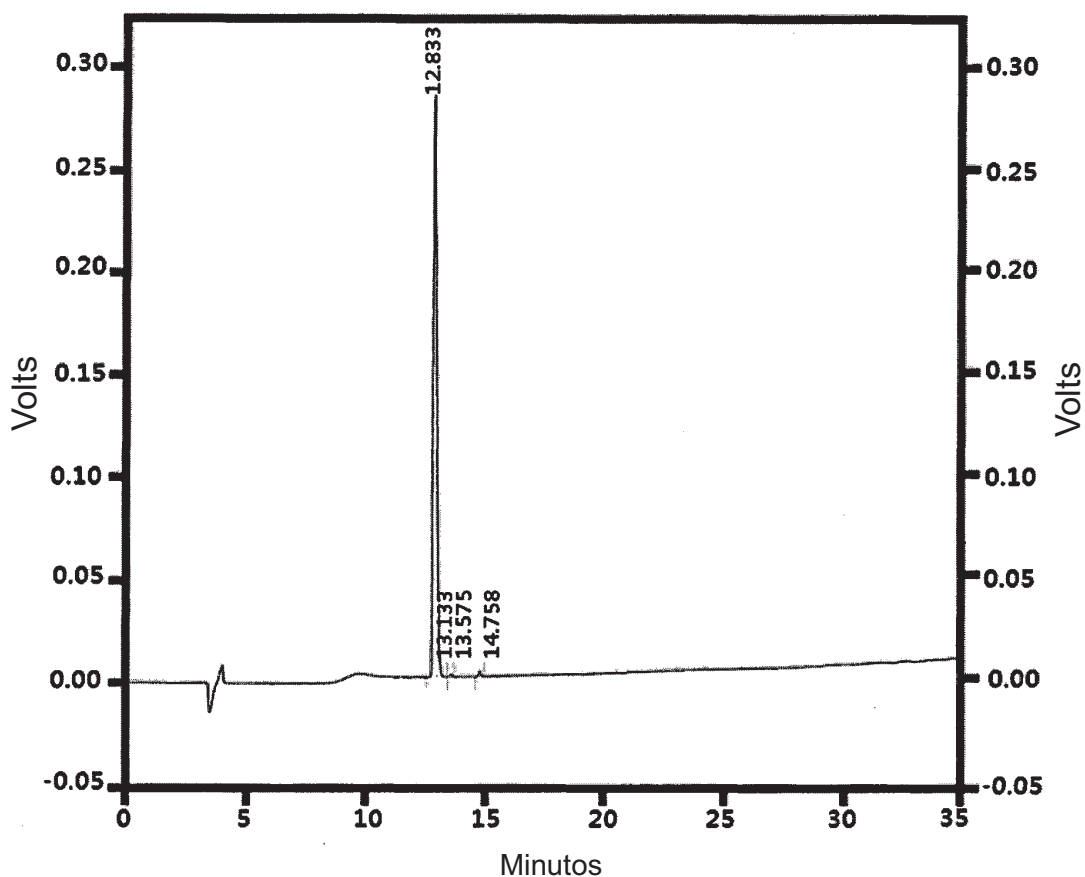
11/133

FIG. 11

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161396 (YDE-008)



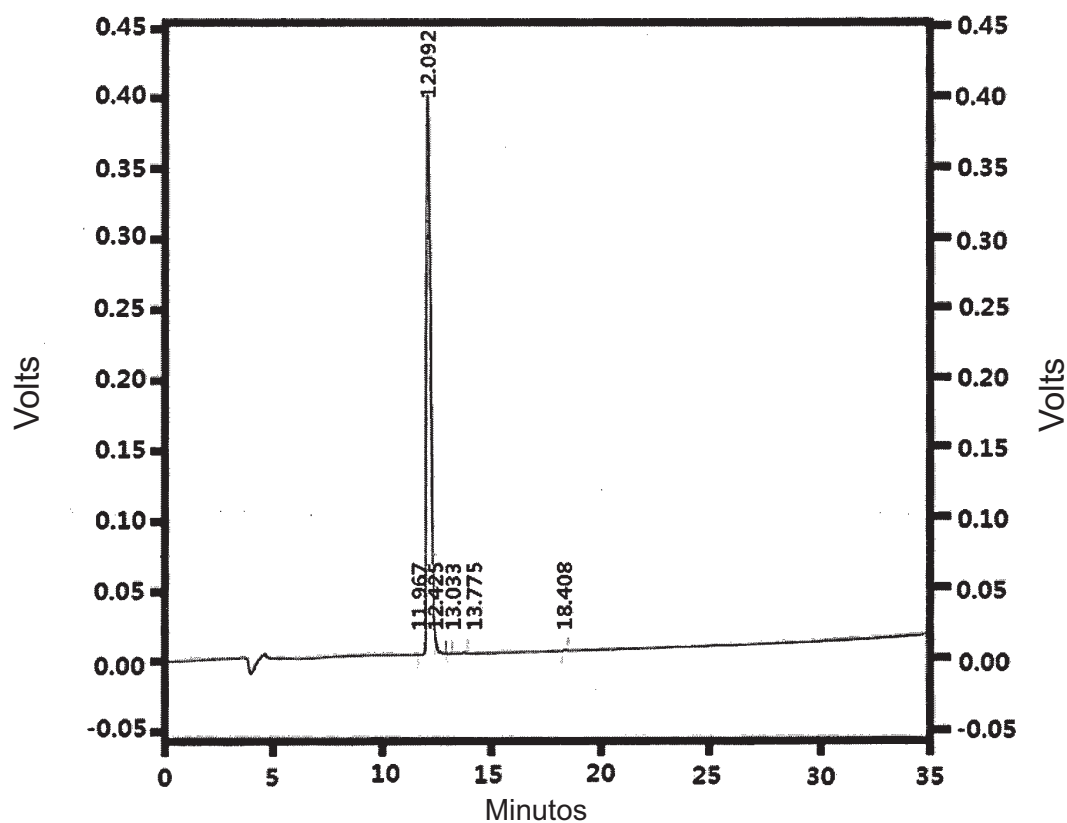
Detector A			
(230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	12.833	2920911	98.891
2	13.133	11156	0.378
3	13.575	6889	0.233
4	14.758	14724	0.498
Totais		2953680	100.000

FIG. 12

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161397 (YDE-009)



Detector A

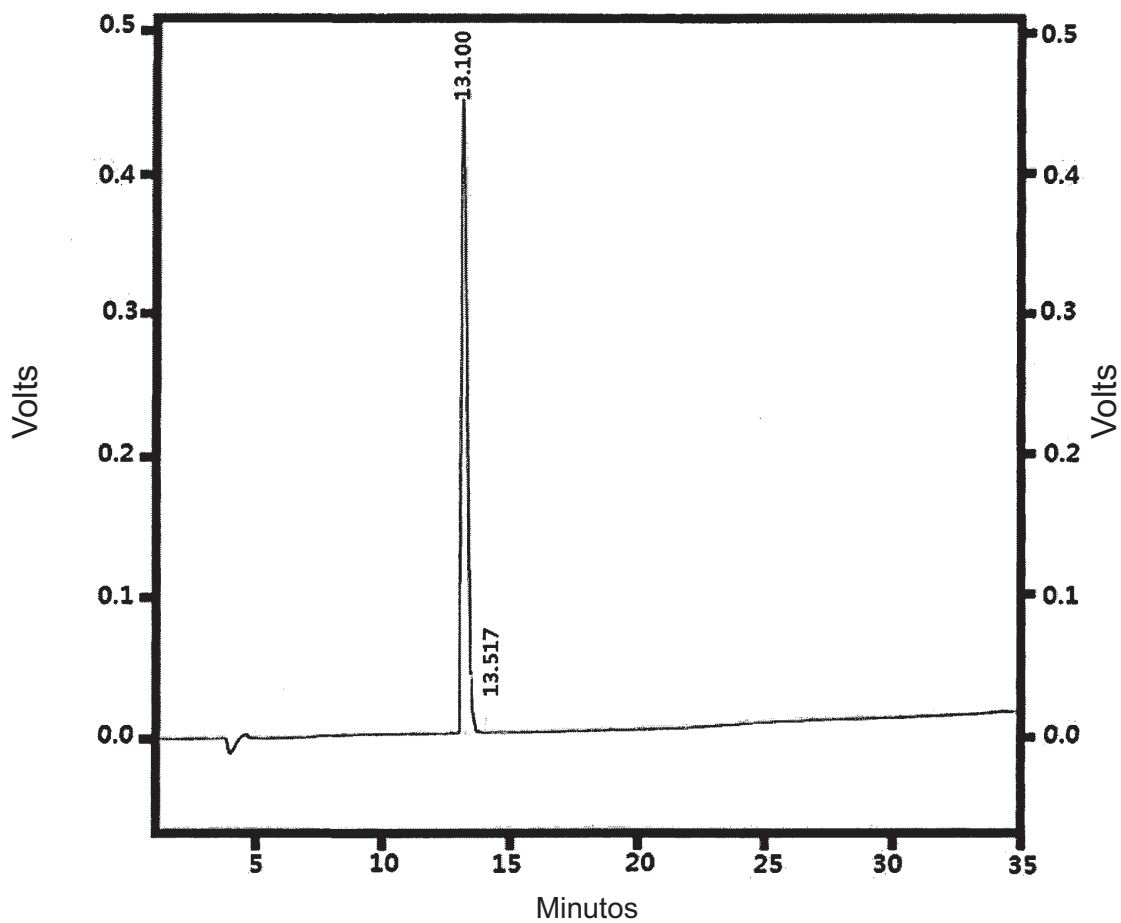
(230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	11.967	1118	0.020
2	12.092	5394758	98.184
3	12.425	87049	1.584
4	13.033	706	0.013
5	13.775	5416	0.099
6	18.408	5476	0.100
Totais		5494523	100.000

FIG. 13

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161398 (YDE-010)



Detector A (230nm)		Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1		13.100	6966383	99.047
	2		13.517	67028	0.953
Totais				7033411	100.000

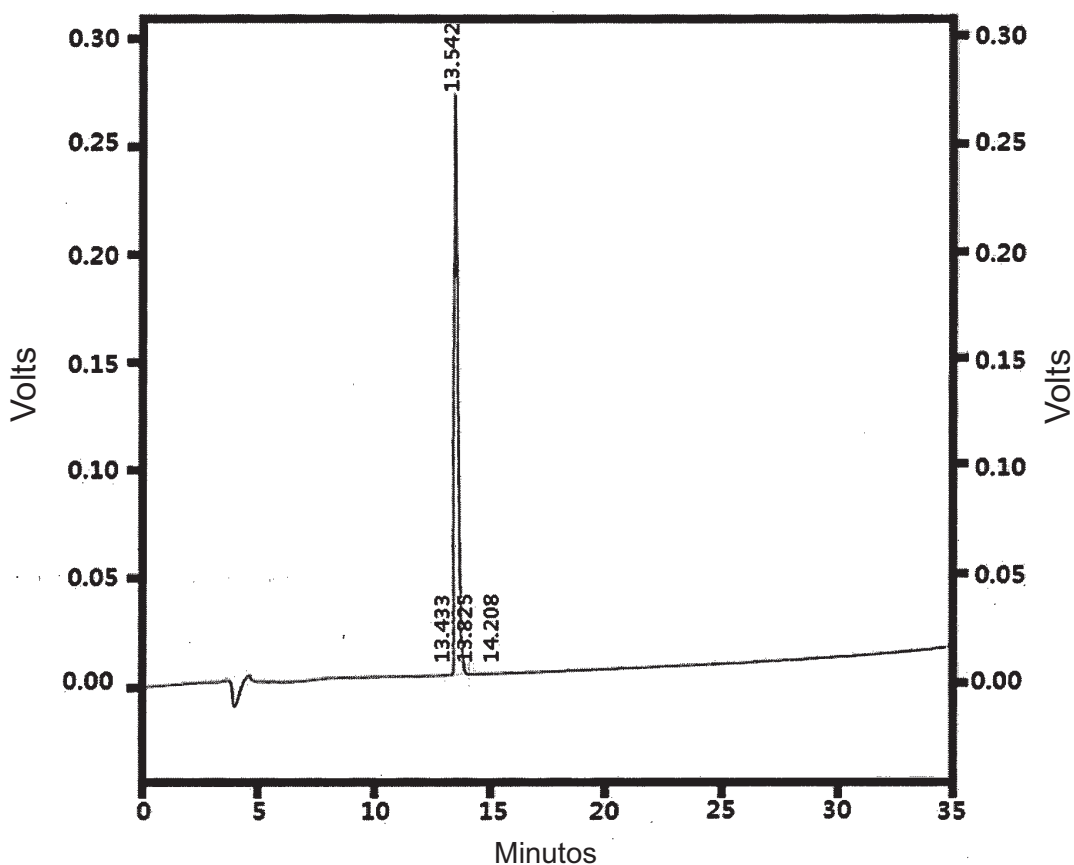
14/133

FIG. 14

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161399 (YDE-011)



Detector A  
(230nm)

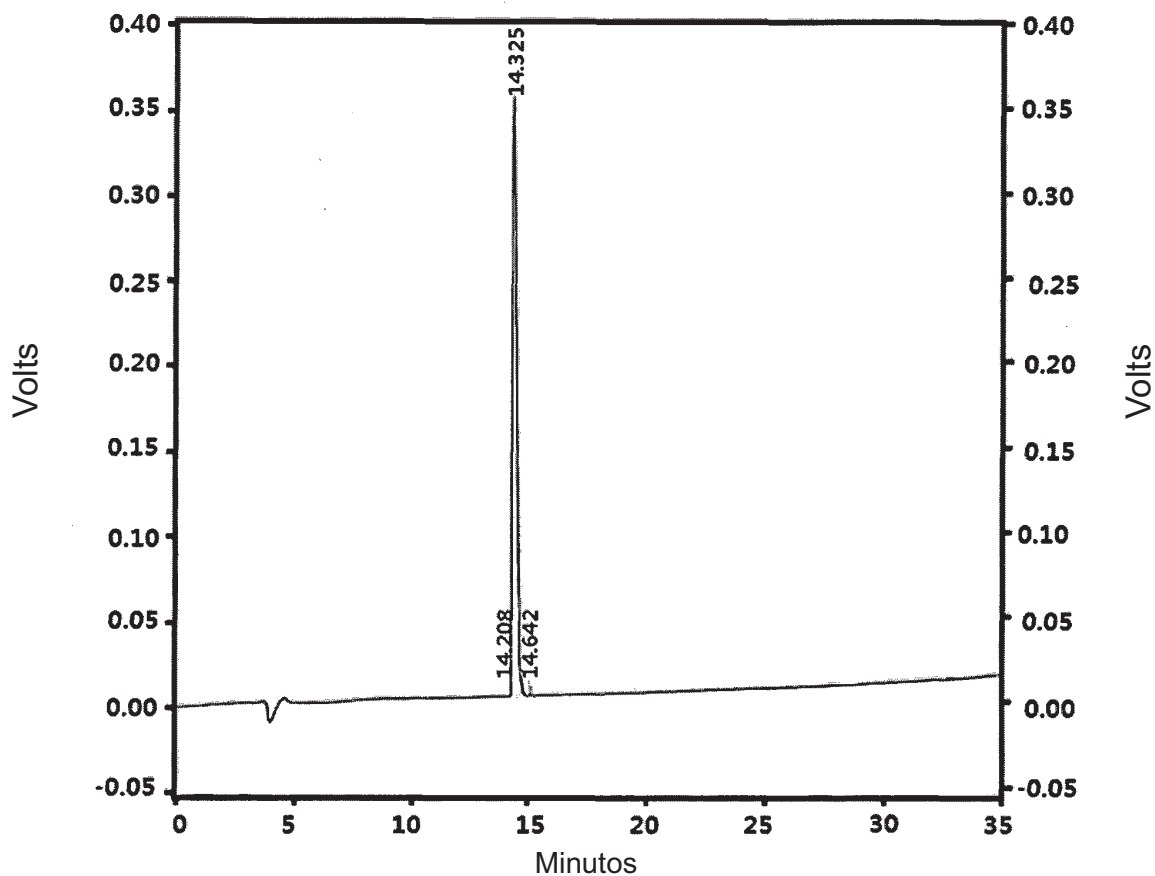
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	13.433	857	0.027
2	13.542	3082773	98.389
3	13.825	48609	1.551
4	14.208	1010	0.032
Totais		3133249	100.000

FIG. 15

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161400 (YDE-012)



Detector A  
(230nm)

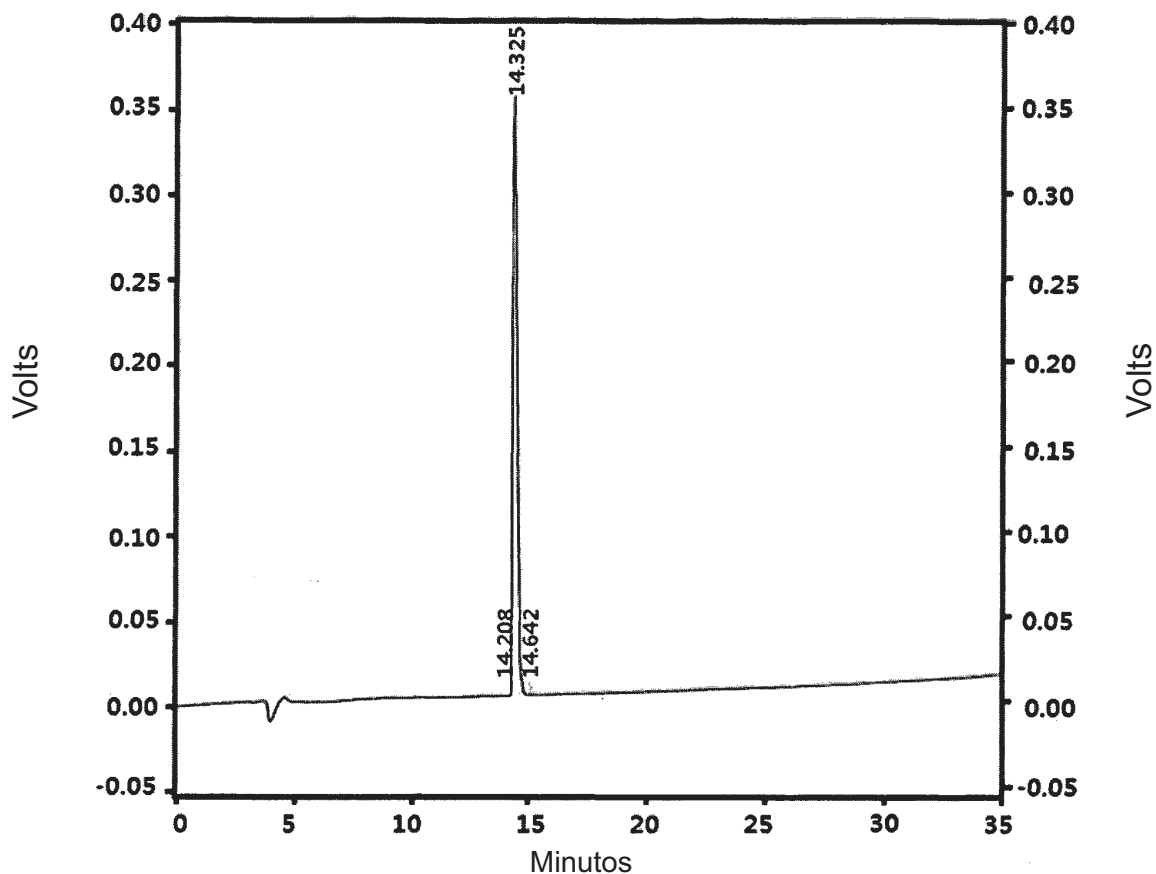
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	14.208	534	0.012
2	14.325	4465205	98.962
3	14.642	46297	1.026
Totais		4512036	100.000

FIG. 16

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161400 (YDE-012)



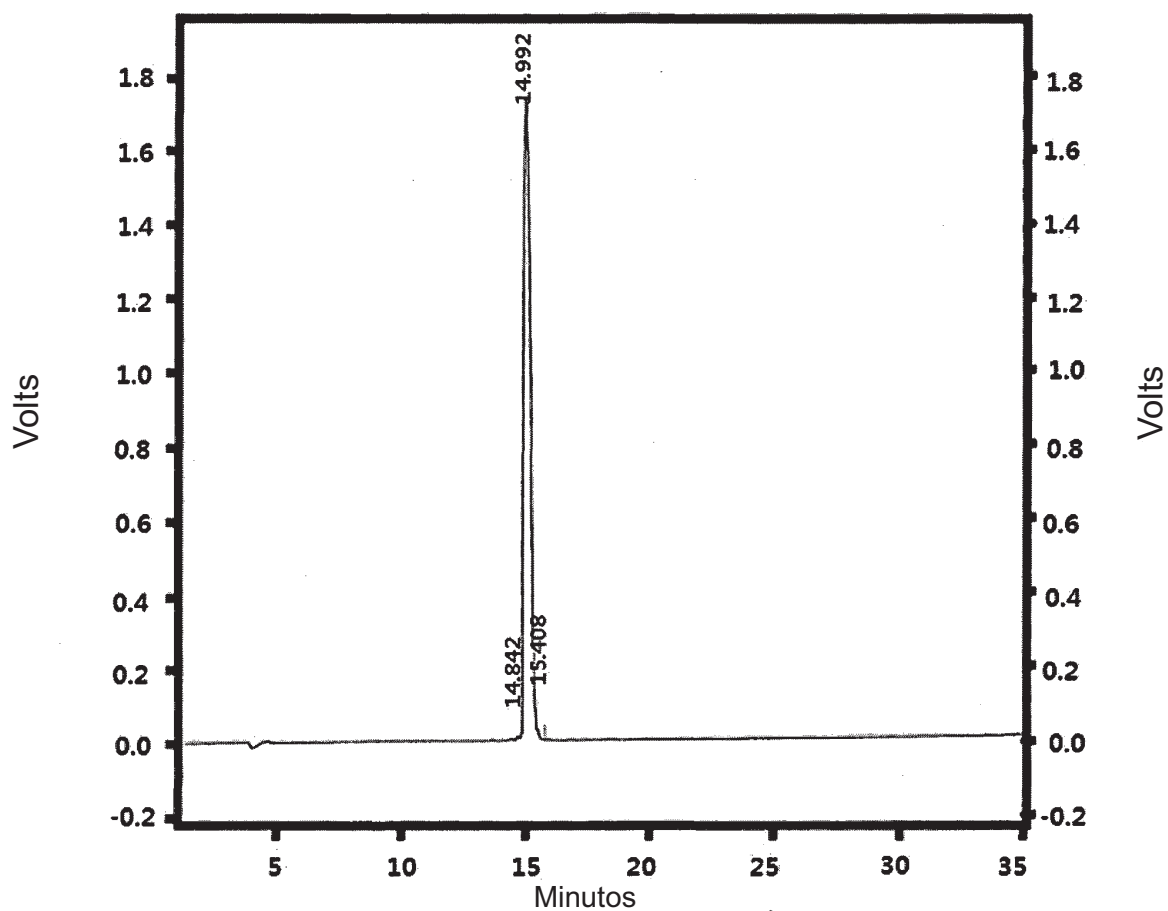
Detector A

(230nm)	Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1	14.208	534	0.012
	2	14.325	4465205	98.962
	3	14.642	46297	1.026
Totais			4512036	100.000

17/133

FIG. 17

ID da Amostra: K161402 (YDE-014)



Detector A  
(230nm)

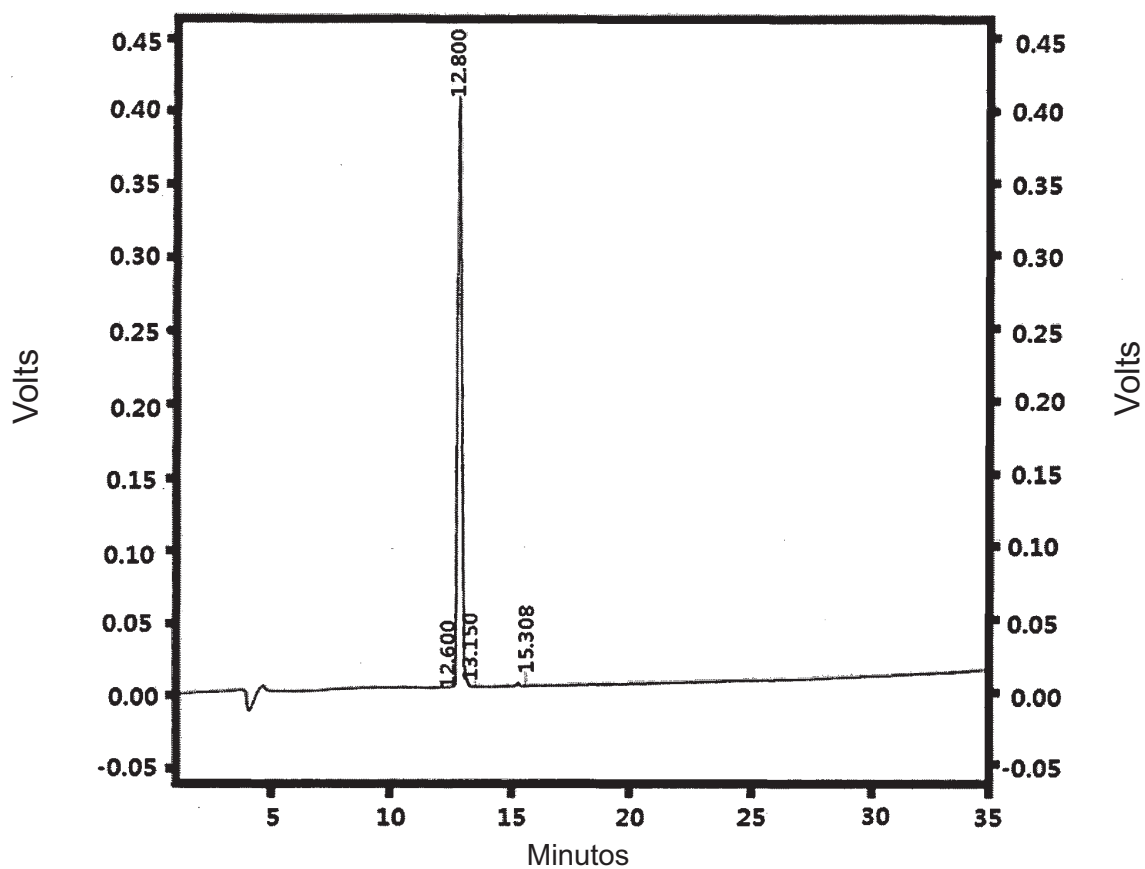
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	14.842	78055	0.241
2	14.992	31942847	98.537
3	15.408	396165	1.222
Totais		32417067	100.000

FIG. 18

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161403 (YDE-015)



Detector A

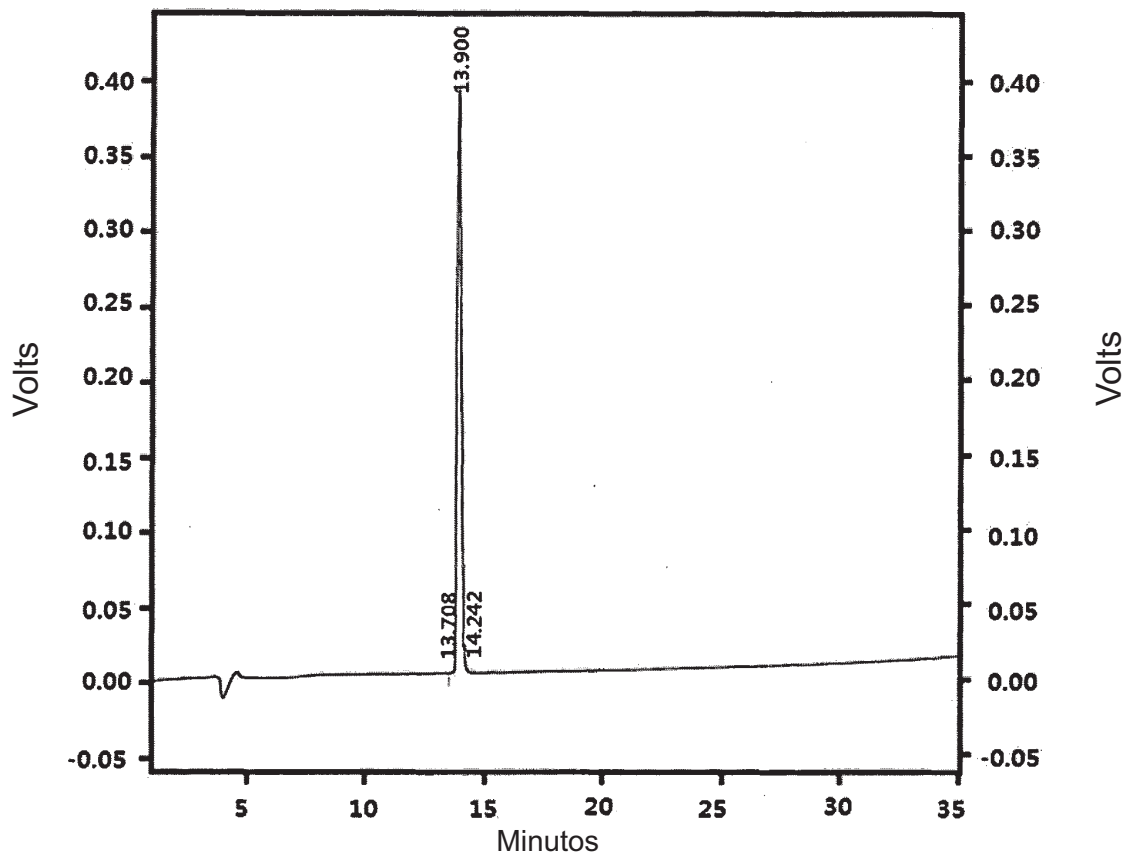
(230nm)	Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1	12.600	3628	0.074
	2	12.800	4859852	99.167
	3	13.150	23016	0.470
	4	15.308	14170	0.289
Totais			4900666	100.000

FIG. 19

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161404 (YDE-016)



Detector A				
(230nm)	Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1	13.708	6002	0.126
	2	13.900	4752700	99.407
	3	14.242	22362	0.468
Totais			4781064	100.000

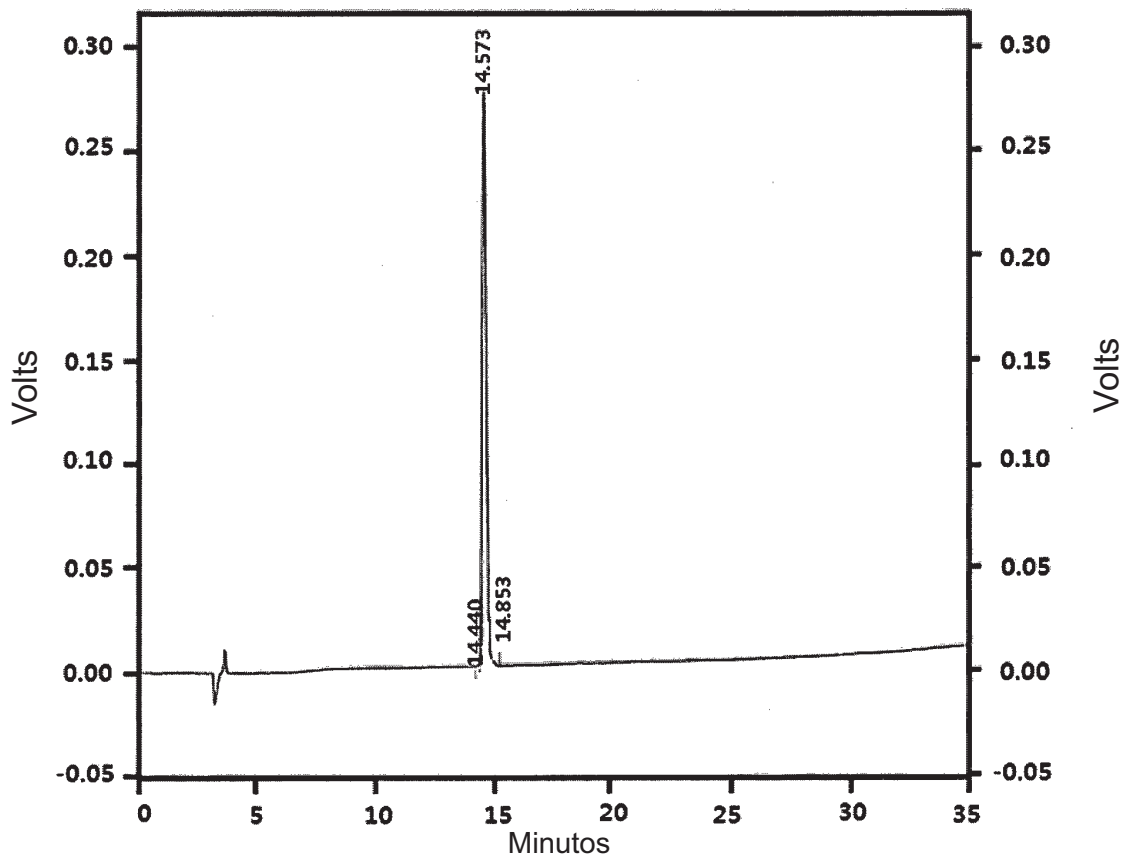
20/133

FIG. 20

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161405 (YDE-017)



Detector A

(230nm)

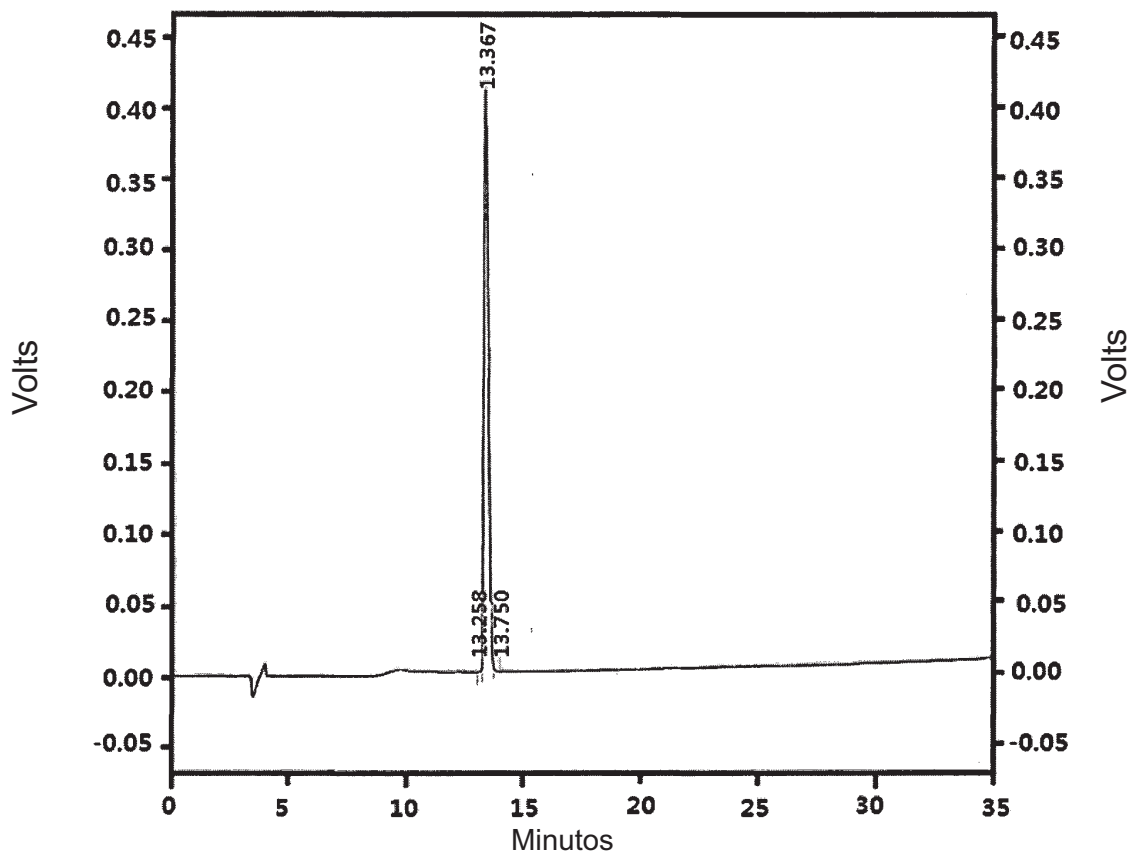
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	14.440	5413	0.163
2	14.573	3259531	98.058
3	14.853	59145	1.779
Totais		3324089	100.000

FIG. 21

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161406 (YDE-018)



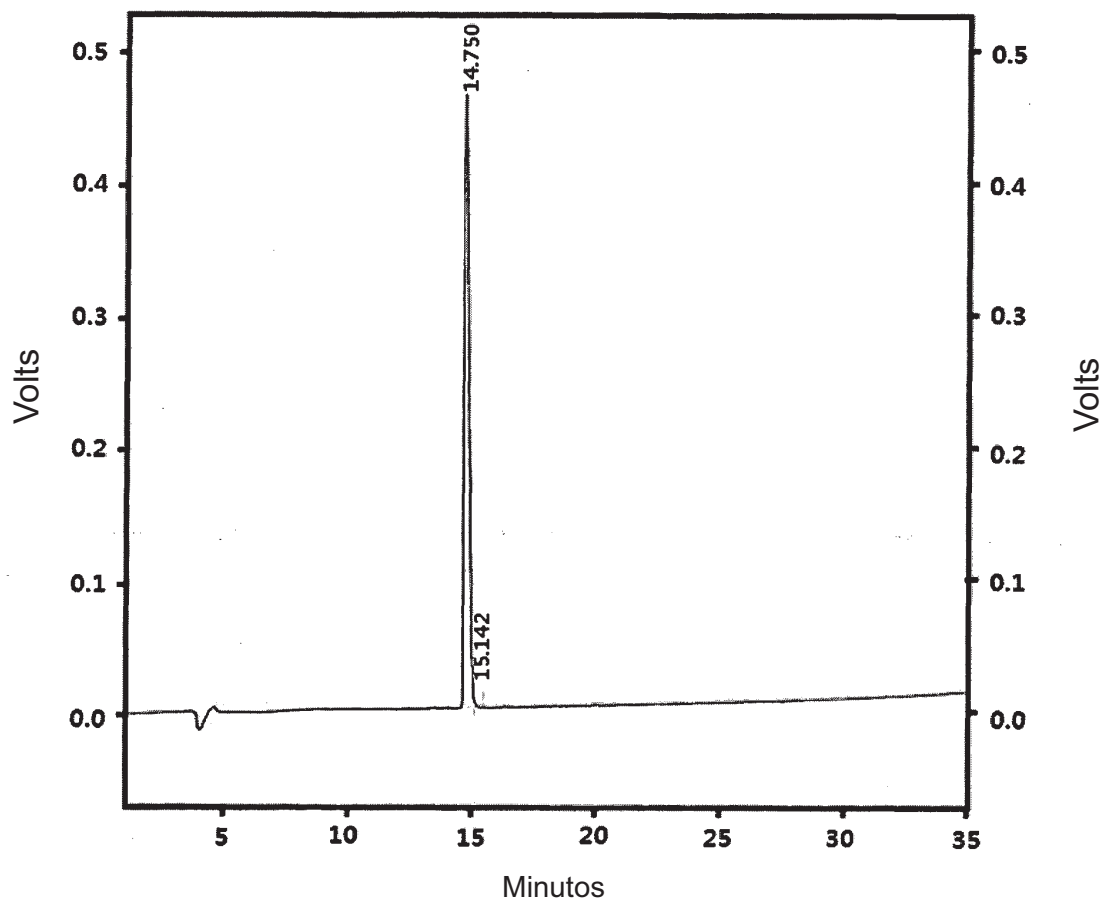
Detector A				
(230nm)	Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1	13.258	4690	0.089
	2	13.367	5263105	99.679
	3	13.750	12277	0.233
Totais			5280072	100.000

FIG. 22

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161407 (YDE-019)



Detector A

(230nm)

Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	14.750	6335299	99.670
2	15.142	20958	0.330
Totais		6356257	100.000

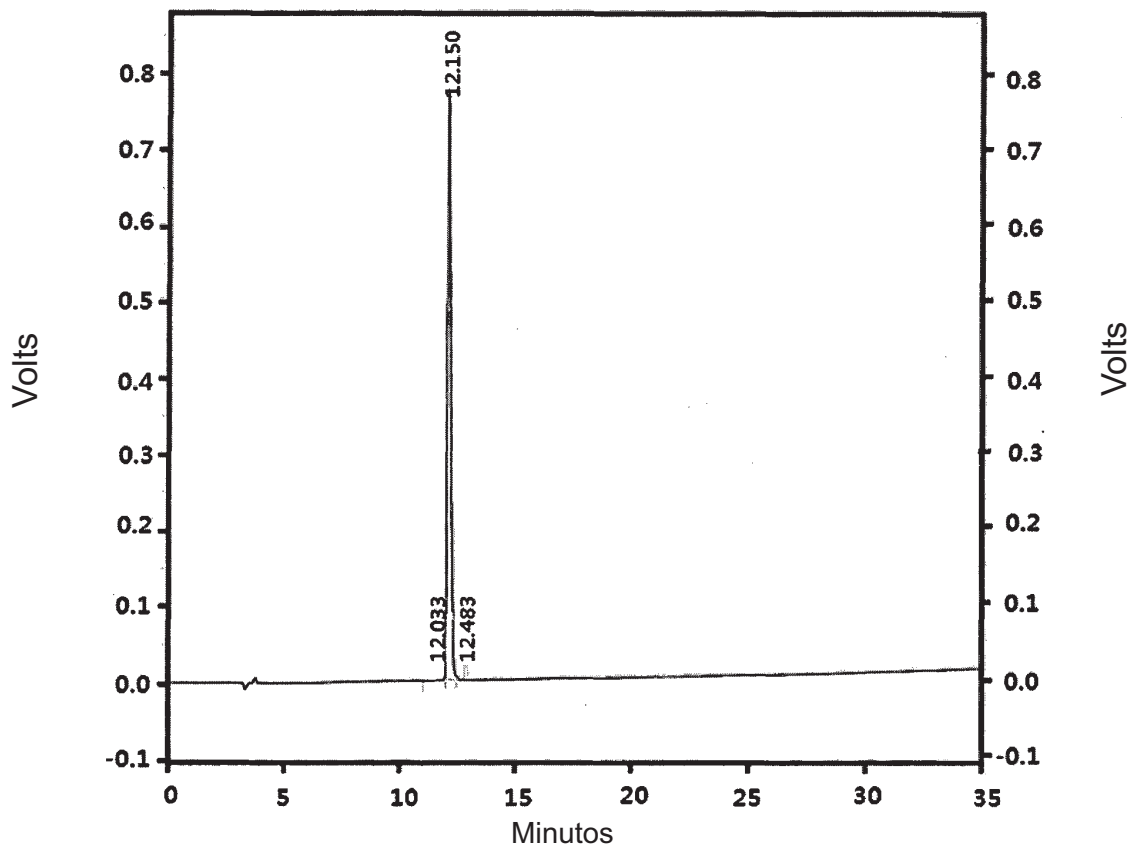
23/133

FIG. 23

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161408 (YDE-020)



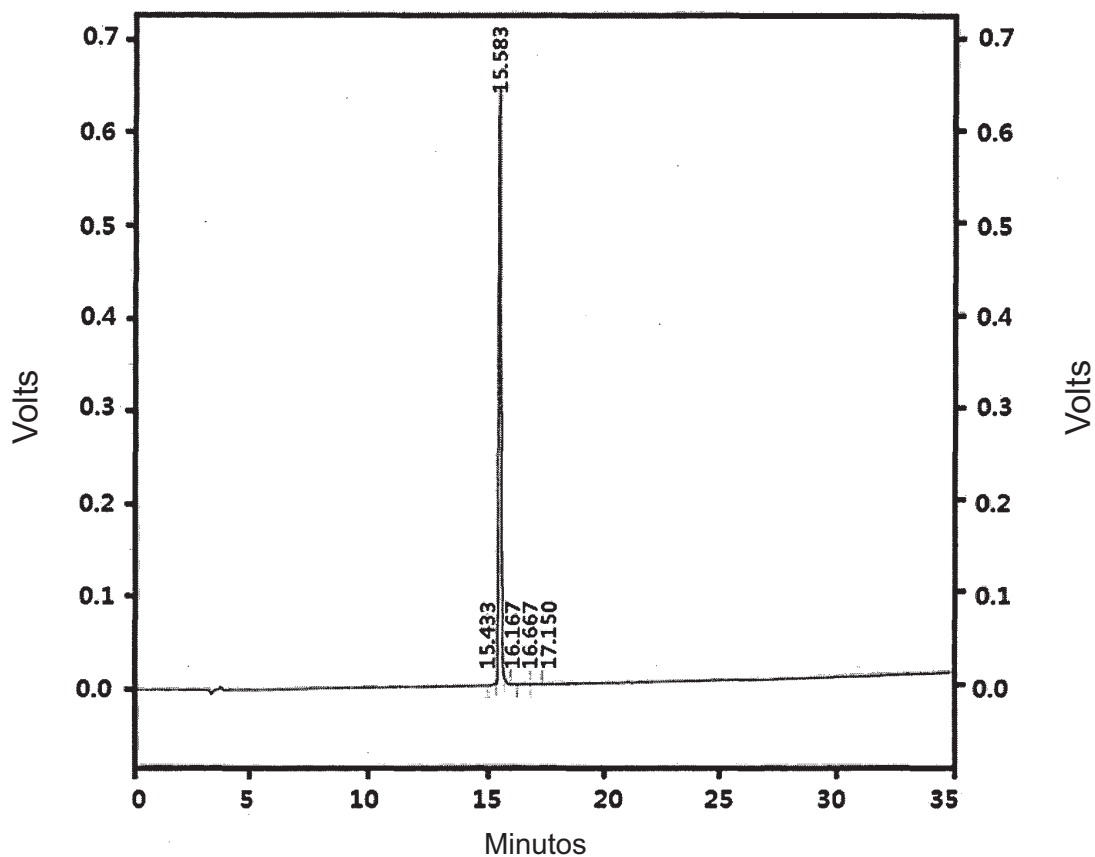
Detector A (230nm)			
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	12.033	23465	0.300
2	12.150	7757581	99.214
3	12.483	38002	0.486
Totais		7819048	100.000

FIG. 24

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161409 (YDE-021)



Detector A			
(230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	15.433	12207	0.250
2	15.583	4793036	98.162
3	16.167	61475	1.259
4	16.667	8052	0.165
5	17.150	8010	0.164
Totais		4882780	100.000

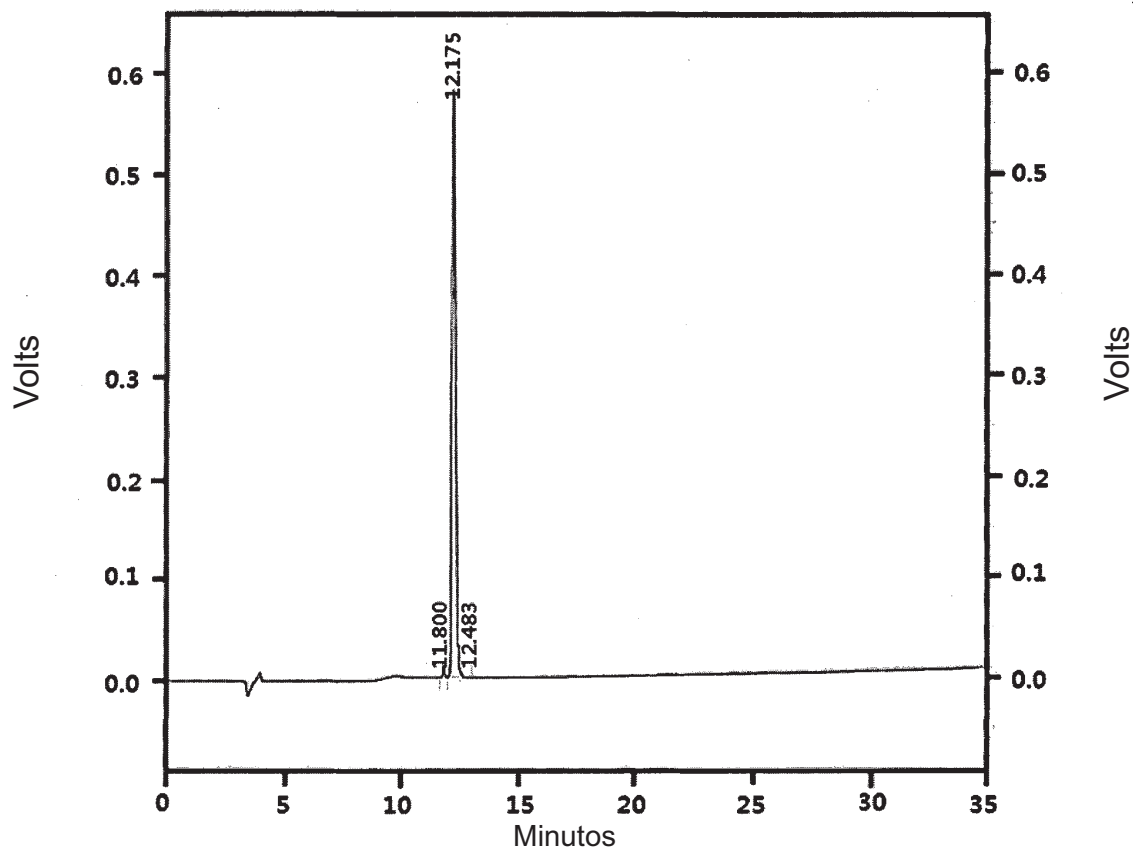
25/133

FIG. 25

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161410 (YDE-022)



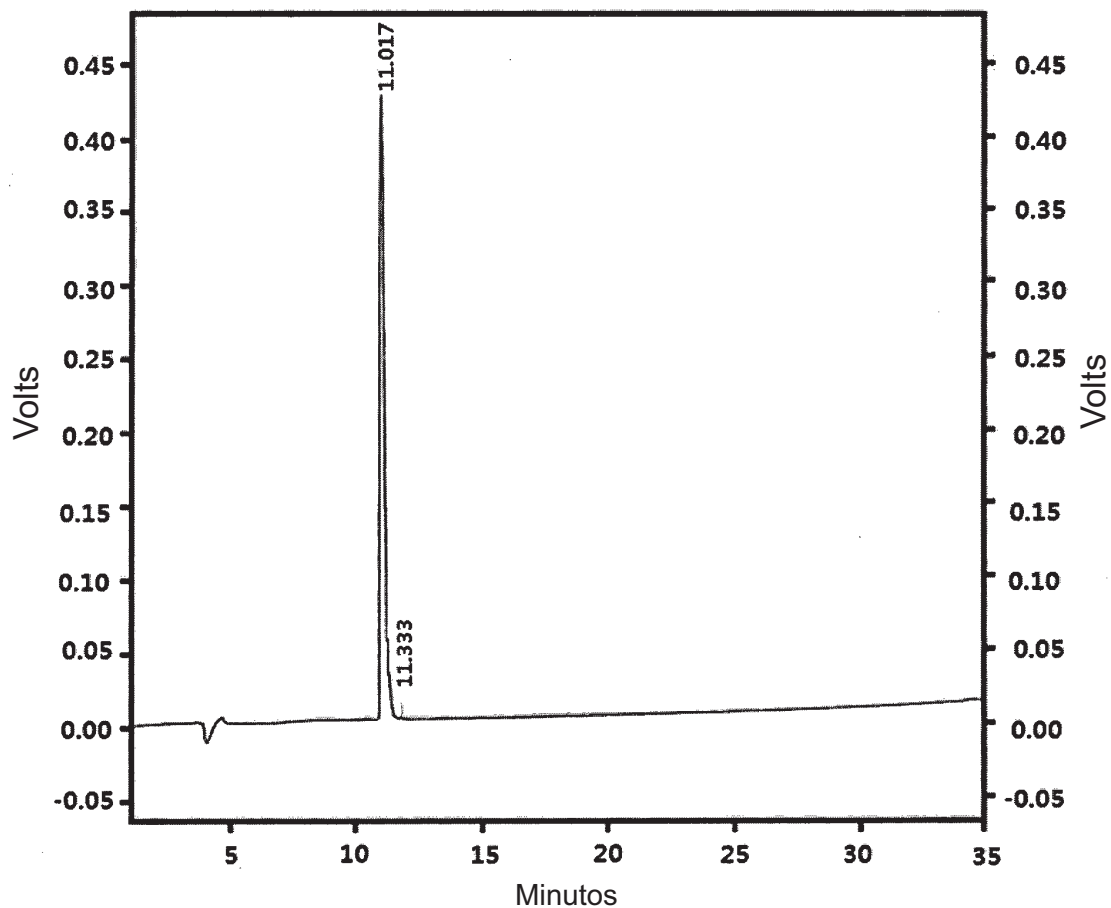
Detector A				
(230nm)	Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1	11.800	67819	1.041
	2	12.175	6405639	98.306
	3	12.483	42551	0.653
Totais			6516009	100.000

FIG. 26

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161411 (YDE-023)



Detector A (230nm)				
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área	
1	11.017	5051126	96.145	
2	11.333	202520	3.855	
Totais		5253646	100.000	

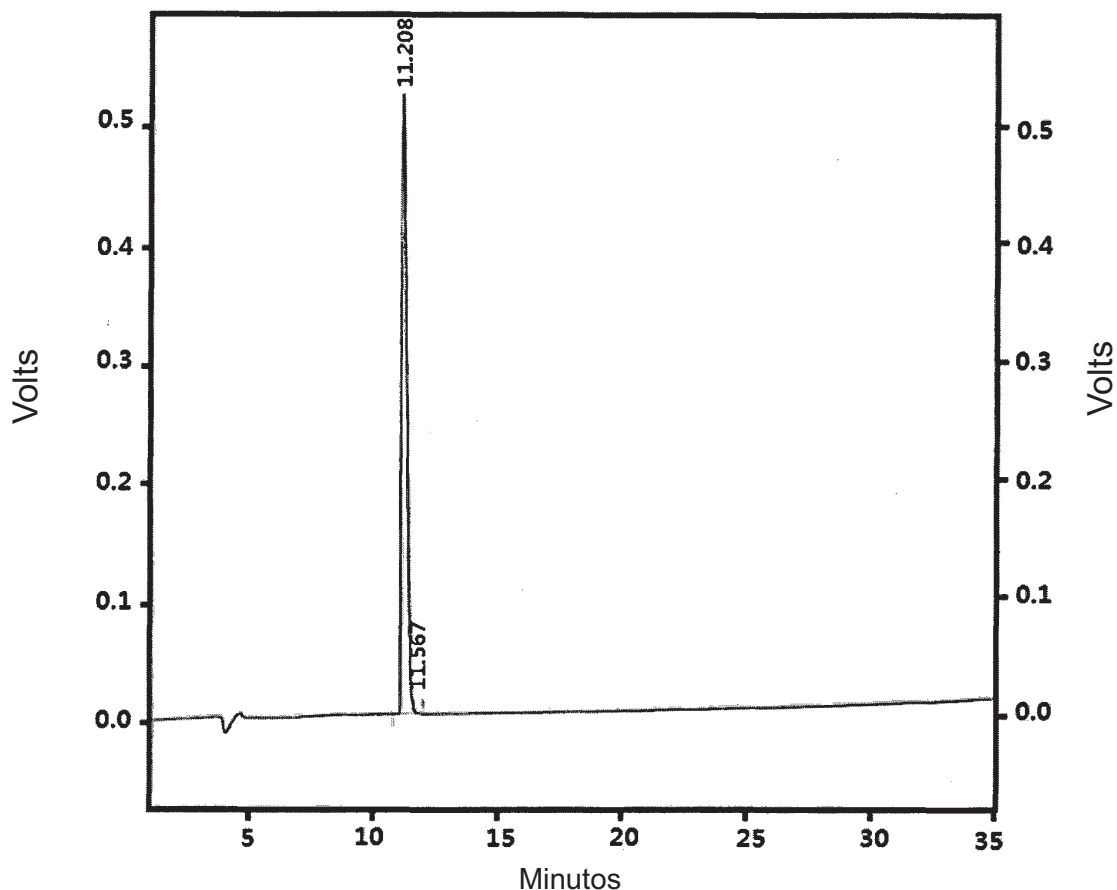
27/133

FIG. 27

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161412 (YDE-024)



Detector A				
(230nm)	Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1	11.208	7214585	98.998
	2	11.567	73036	1.002
Totais			7287621	100.000

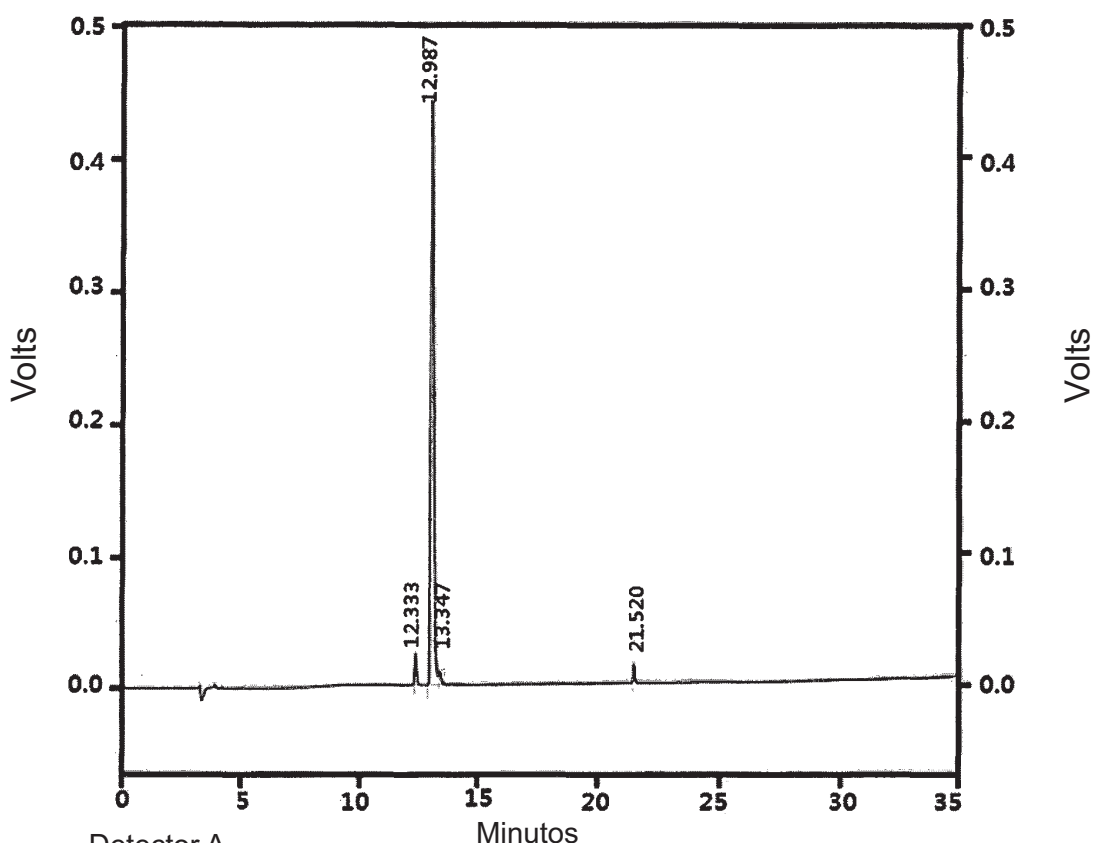
28/133

FIG. 28

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161413 (YDE-025)



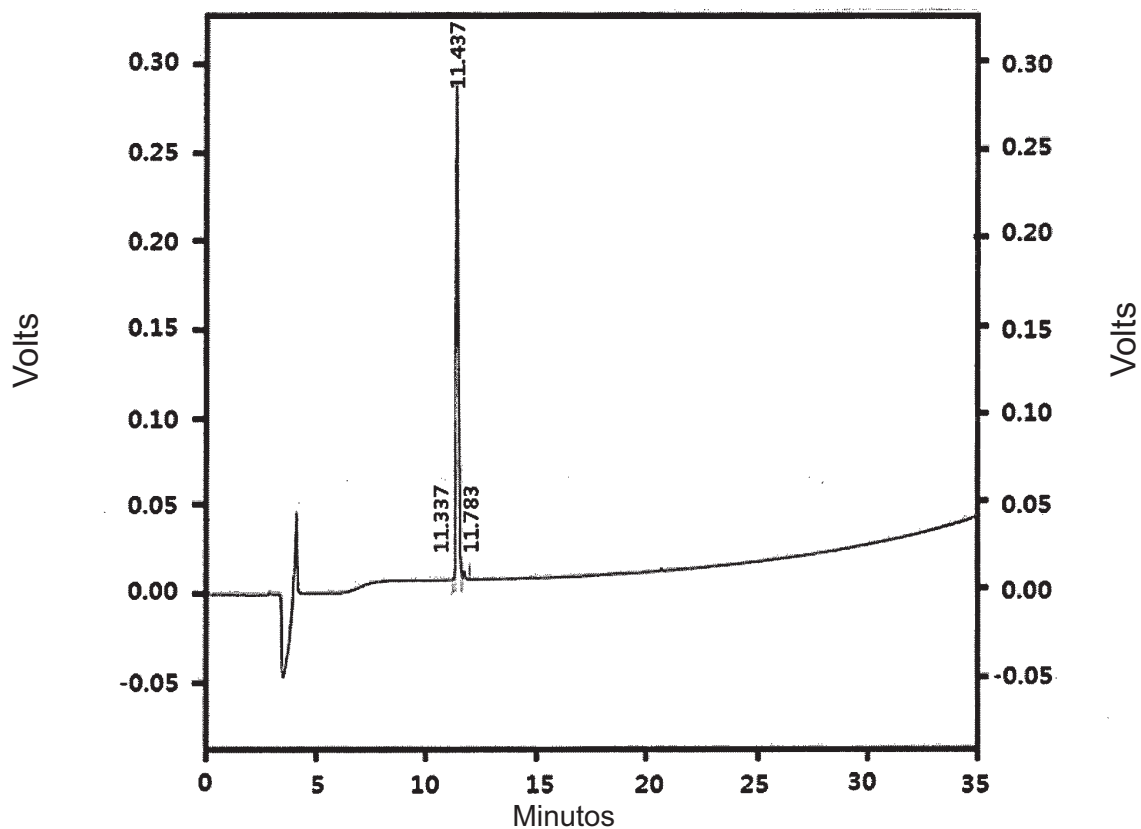
Detector A		Tempo de Retenção	Área	% da Área
(230nm)	Pk #			
	1	12.333	89208	2.157
	2	12.987	3936279	95.167
	3	13.347	61019	1.475
	4	21.520	49664	1.201
Totais			4136170	100.000

29/133

FIG. 29

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 novo 10AVP Relatório do % da Área Página de 1

ID da Amostra: K161410 (YDE-022)



Detector A  
(230nm)

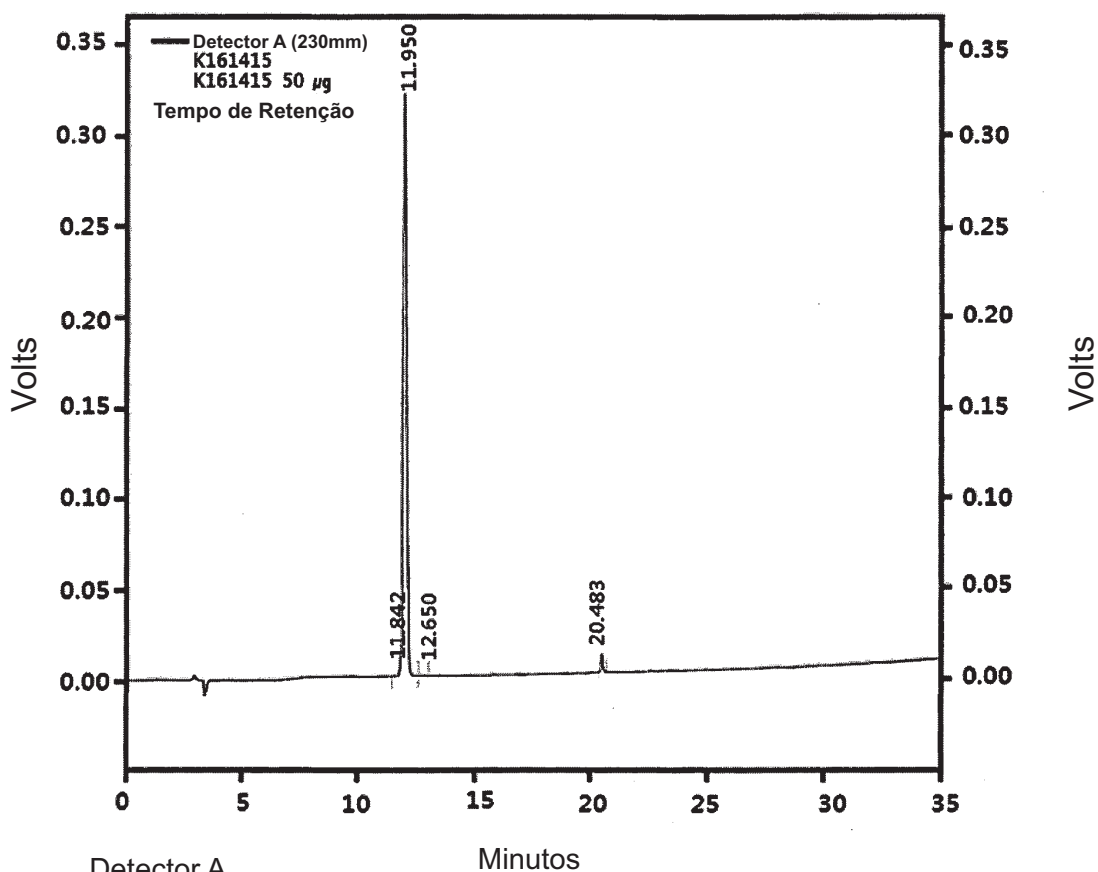
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	11.337	1455	0.068
2	11.437	2109578	98.675
3	11.783	26862	1.256
Totais		2137895	100.000

FIG. 30

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 (AUTO Amostrador)

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161415 (YDE-027)



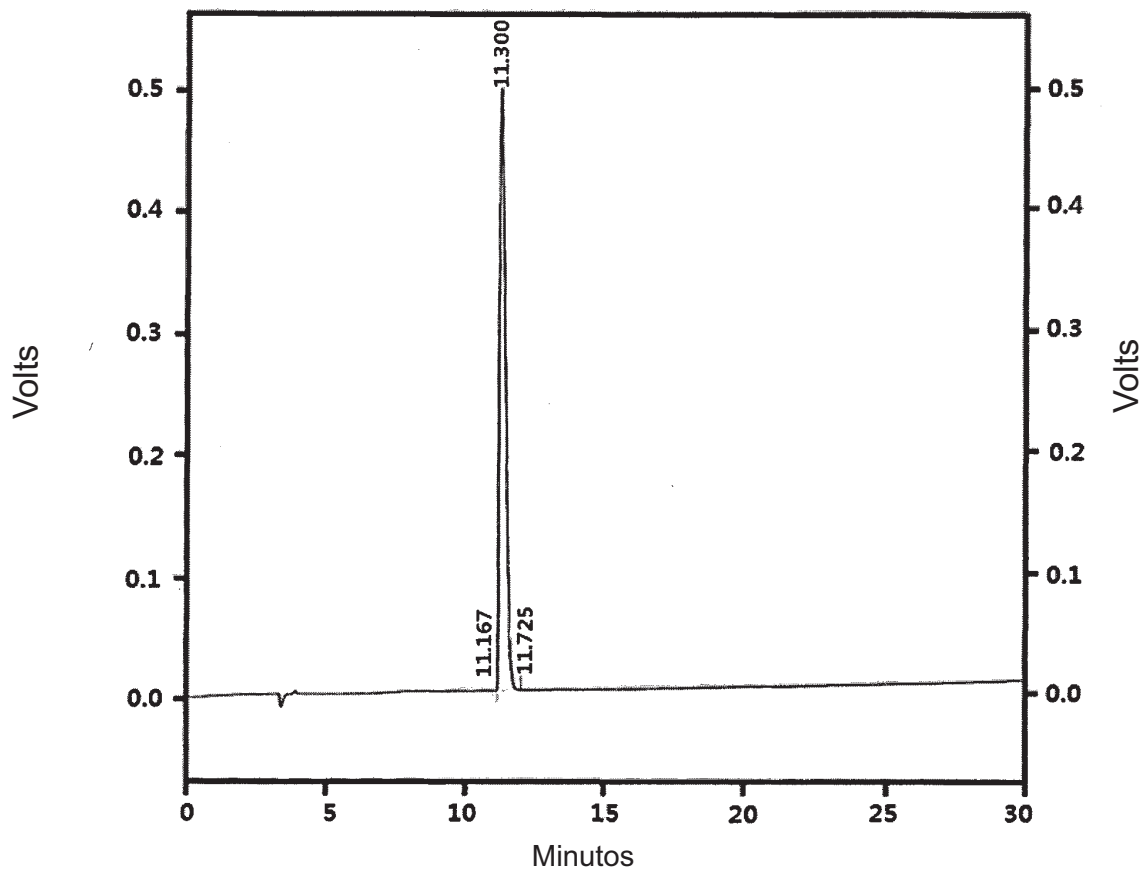
Detector A (230nm) Pk #		Tempo de Retenção	Área	% da Área
1		11.842	41052	1.200
2		11.950	3316998	96.933
3		12.650	4962	0.145
4		20.483	58920	1.722
Totais			3421932	100.000

FIG. 31

Manual Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K161416 (YDE-028)



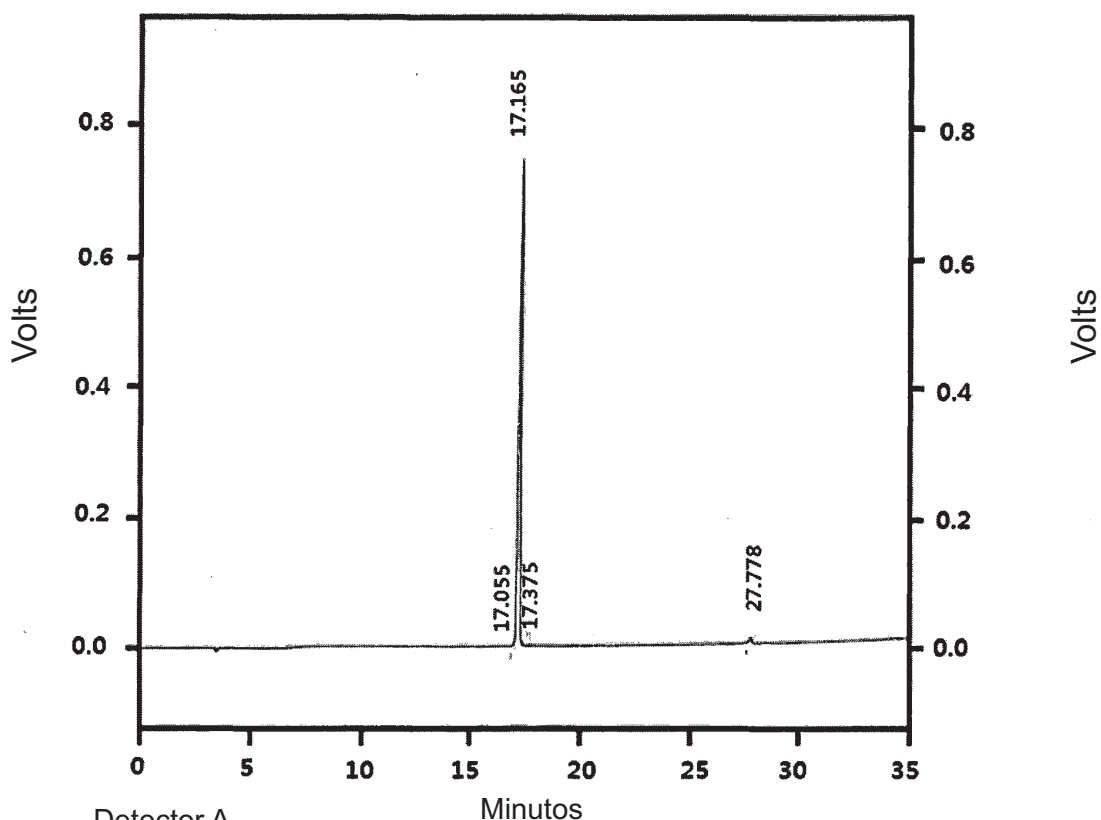
Detector A  
(230nm)

Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	11.167	150	0.002
2	11.300	7430217	99.528
3	11.725	35093	0.470
Totais		7465460	100.000

FIG. 32

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 novo 10AVP Relatório do % da Área Página de 1

ID da Amostra: K170461 (YDE-029)



Detector A (230nm)		Tempo de Retenção	Área	% da Área
Pk #				
1		17.055	22757	0.455
2		17.165	4899267	98.005
3		17.375	14310	0.286
4		27.778	62641	1.253
Totais			4998975	100.000

FIG. 33

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K170462 (YDE-030)

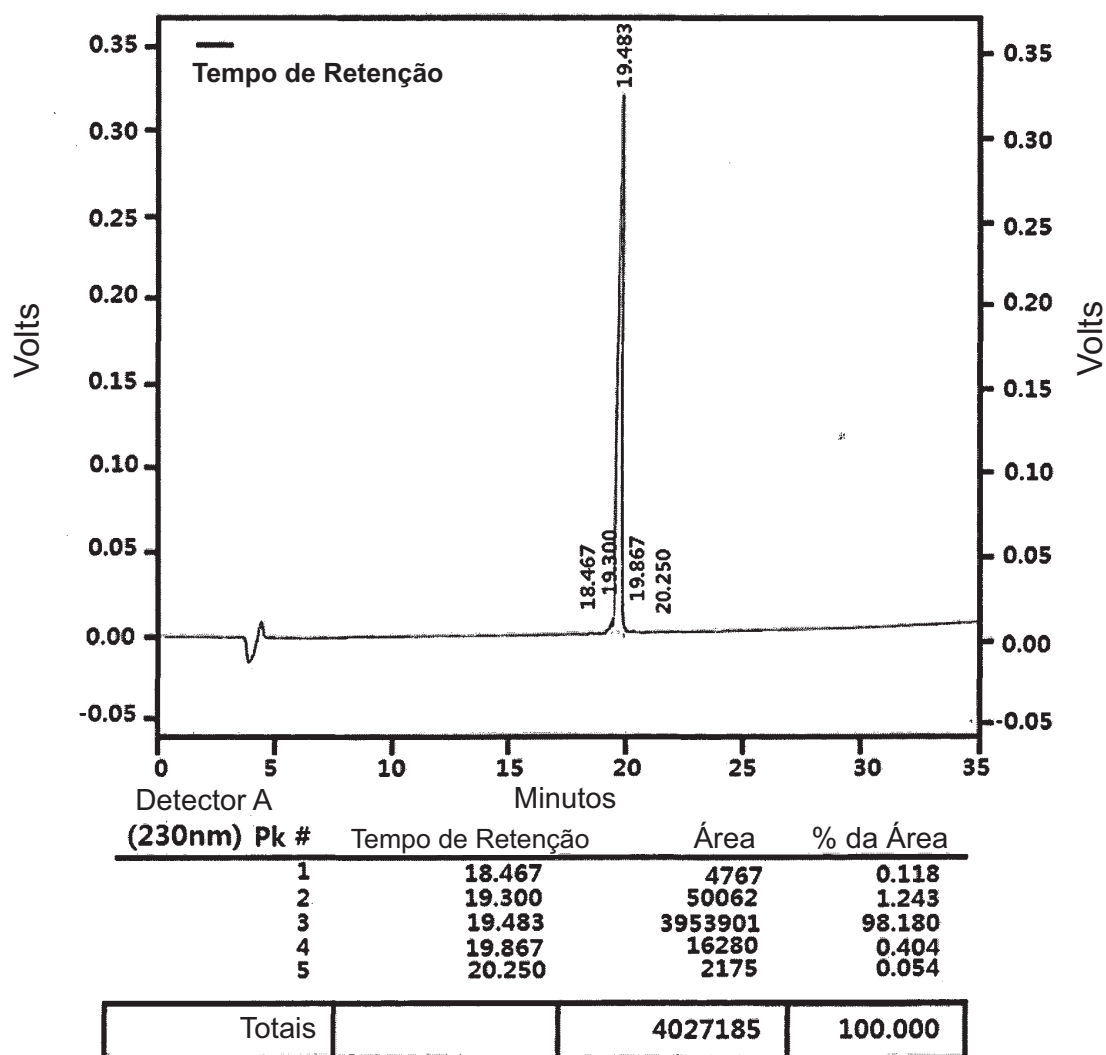
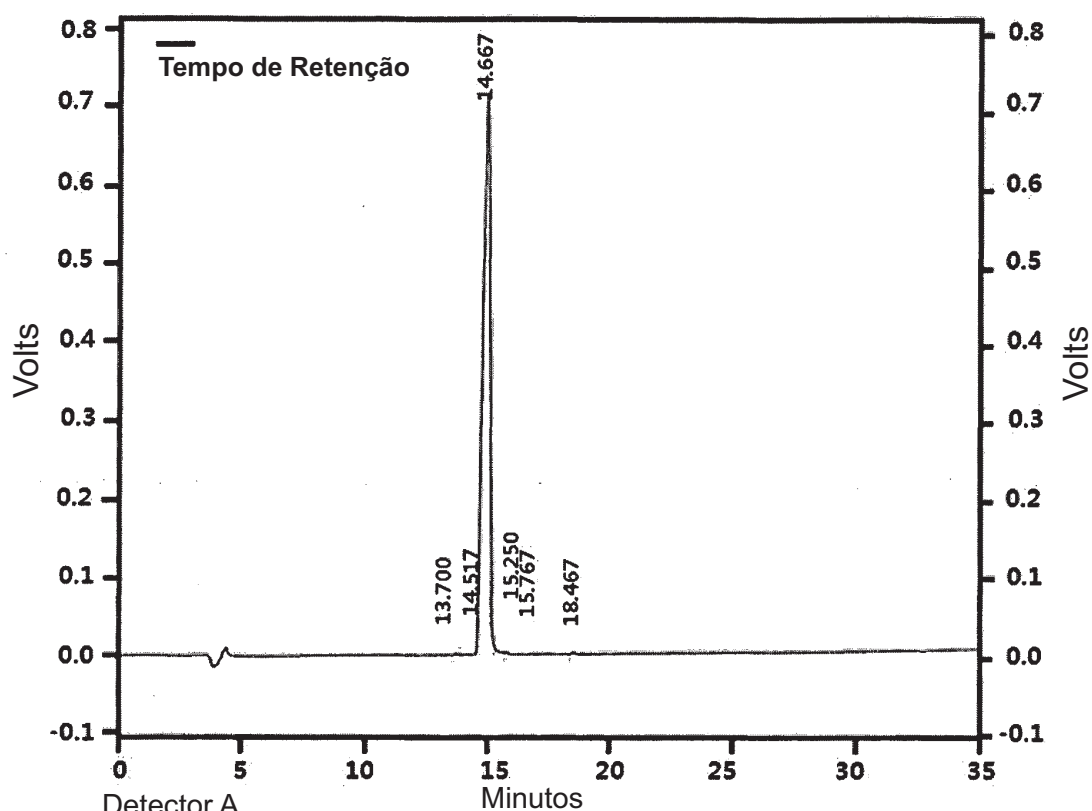


FIG. 34

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K170463 (YDE-031)



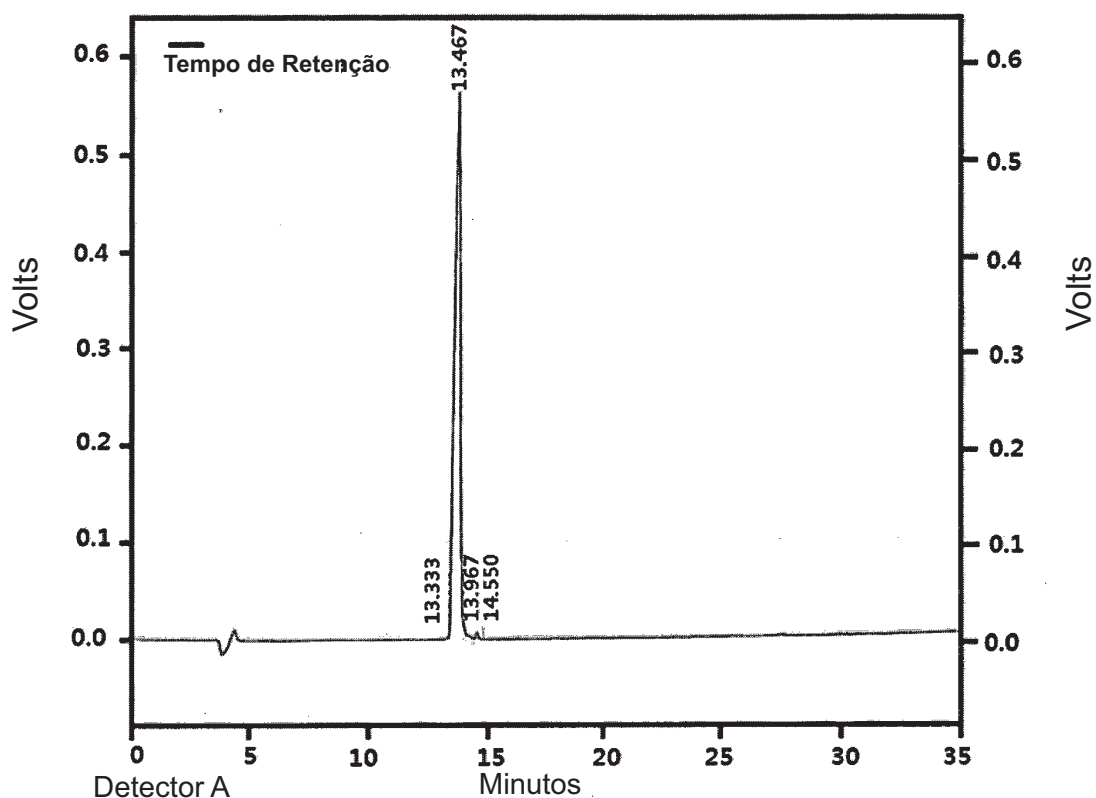
Detector A (230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	13.700	9470	0.066
2	14.517	5967	0.041
3	14.667	14223947	98.895
4	15.250	102756	0.714
5	15.767	25707	0.179
6	18.467	15003	0.104
Totais		14382850	100.000

FIG. 35

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K170464 (YDE-032)

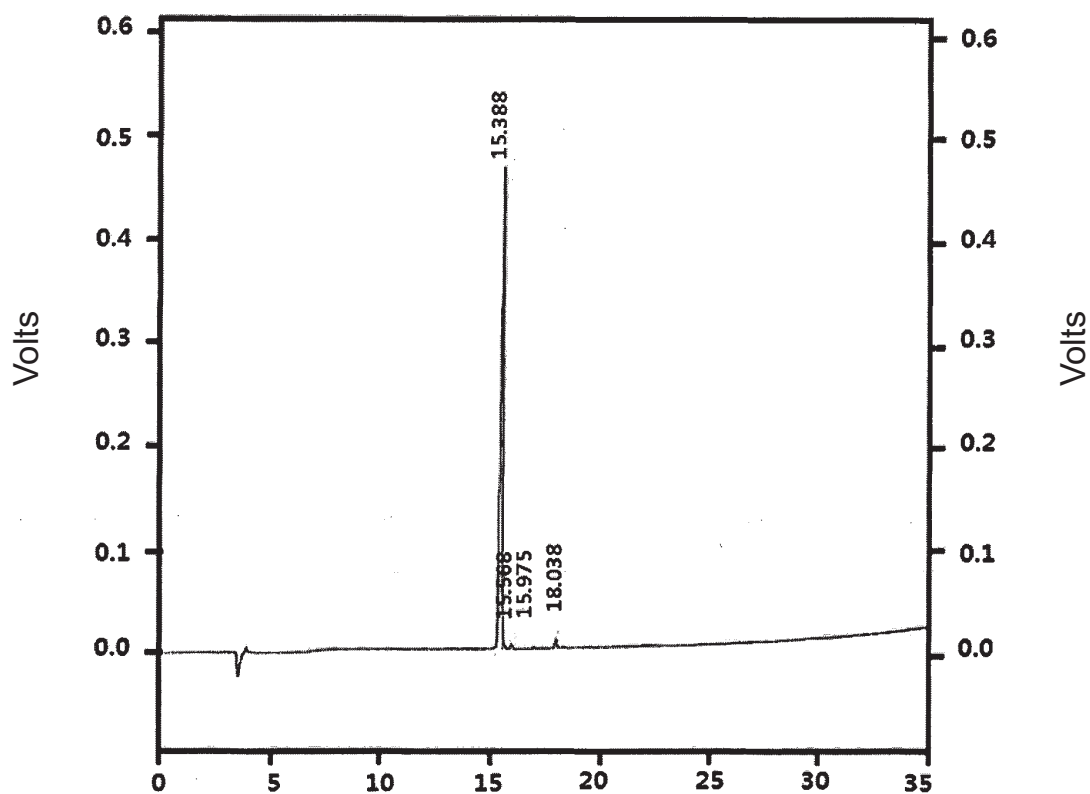


Detector A (230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	13.333	9786	0.099
2	13.467	9733951	98.224
3	13.967	118058	1.191
4	14.550	48177	0.486
Totais		9909972	100.000

FIG. 36

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 novo 10AVP Relatório do % da Área Página de 1

ID da Amostra: K170465 (YDE-033)



Detector A (230nm)	Minutos			
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área	
1	15.388	3503595	97.229	
2	15.568	36015	0.999	
3	15.975	25007	0.694	
4	18.038	38811	1.077	
Totais		3603428	100.000	

FIG. 37

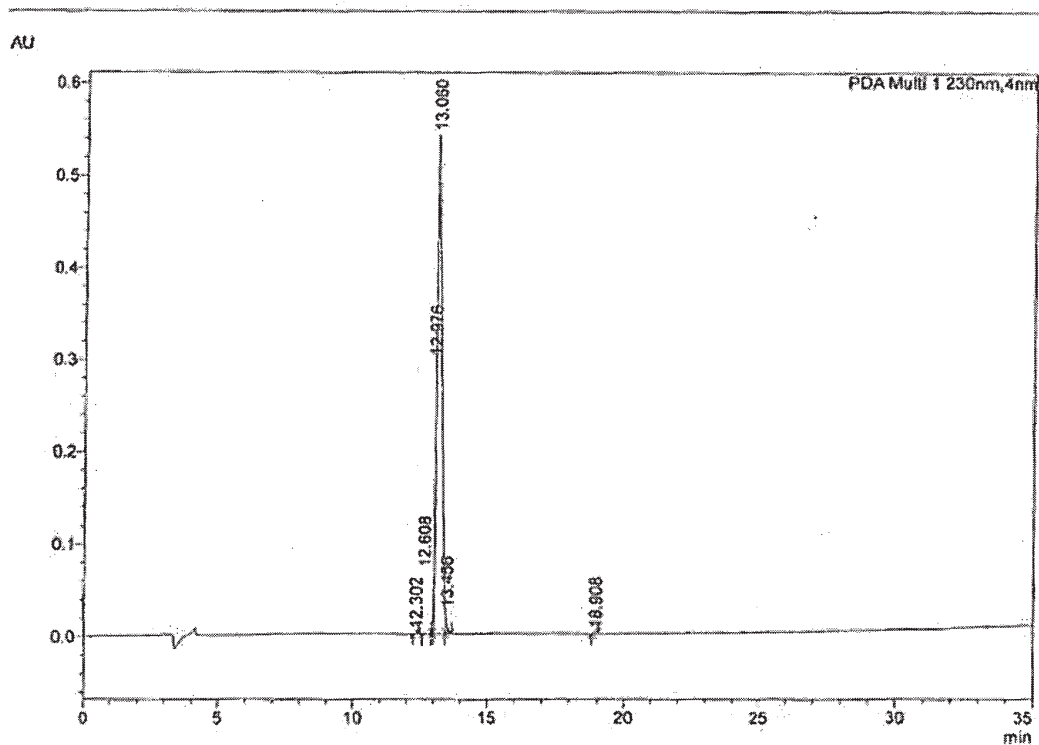


# Relatório da Análise

## <Informação da amostra>

Nome da Amostra :K170467 (YDE-034)

## <Cromatograma>



## <Tabela de Pico>

PDA Ch1 230nm

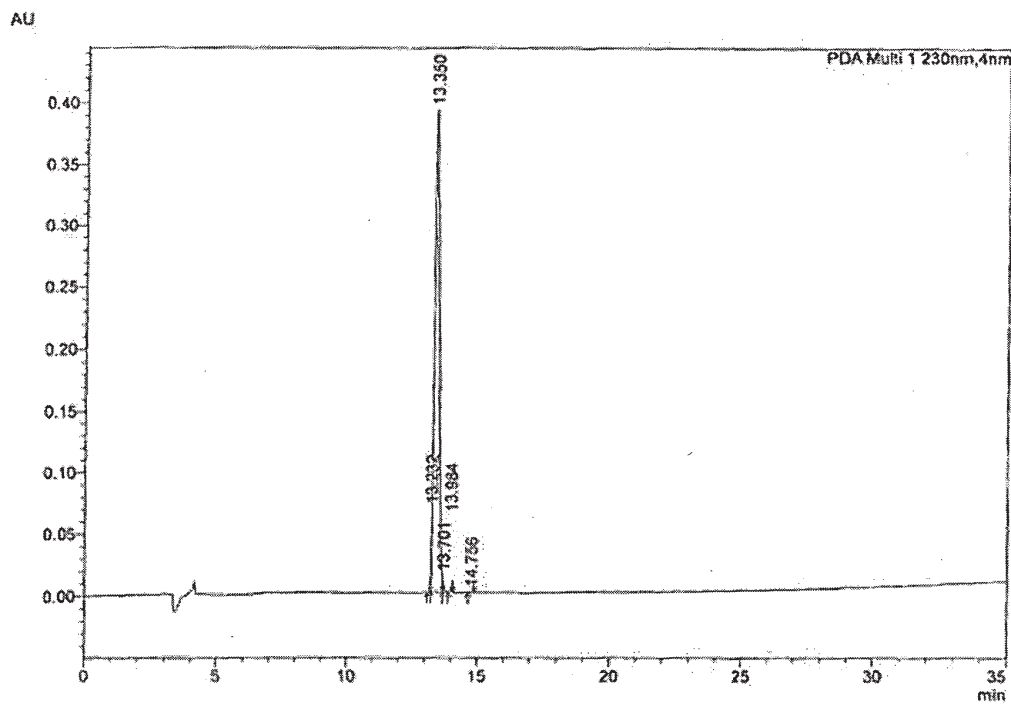
Pico #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	12.302	3679	0.049
2	12.608	6351	0.084
3	12.976	21634	0.287
4	13.060	7431450	98.685
5	13.456	62871	0.835
6	18.908	4490	0.060
Total		7530474	100.000

FIG. 38

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K170468 (YDE-035)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm			
Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	13.232	12349	0.252
2	13.350	4845696	98.818
3	13.701	38529	0.786
4	13.984	2572	0.052
5	14.756	4526	0.092
Total		4903673	100.000

FIG. 39

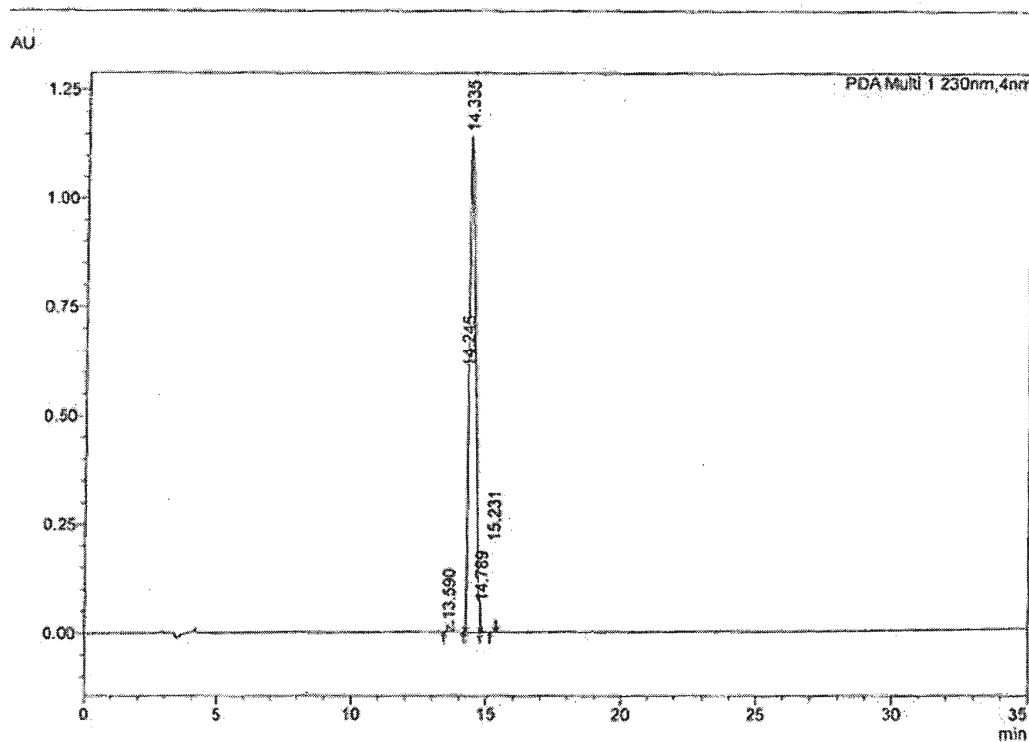


## Relatório da Análise

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K170469 (YDE-036)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	13.590	95741	0.502
2	14.245	21037	0.110
3	14.335	18844050	98.765
4	14.789	113179	0.593
5	15.231	5631	0.030
Total		19079638	100.000

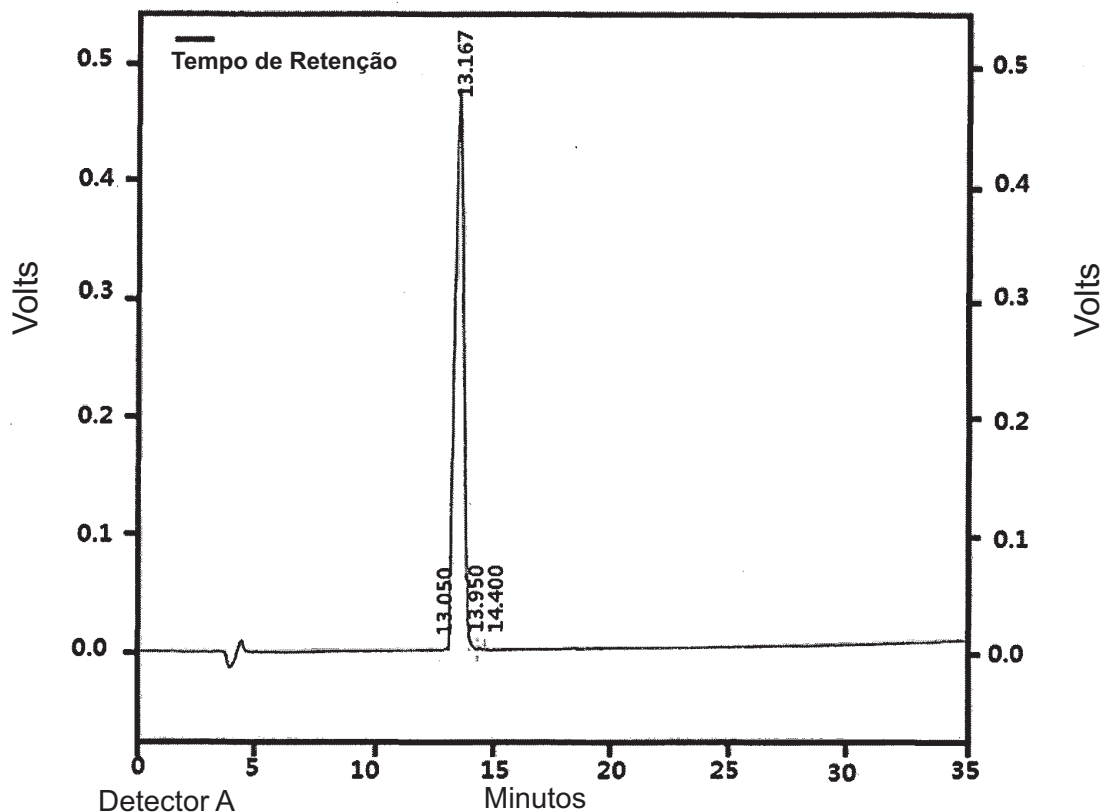
40/133

FIG. 40

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K170470 (YDE-037)

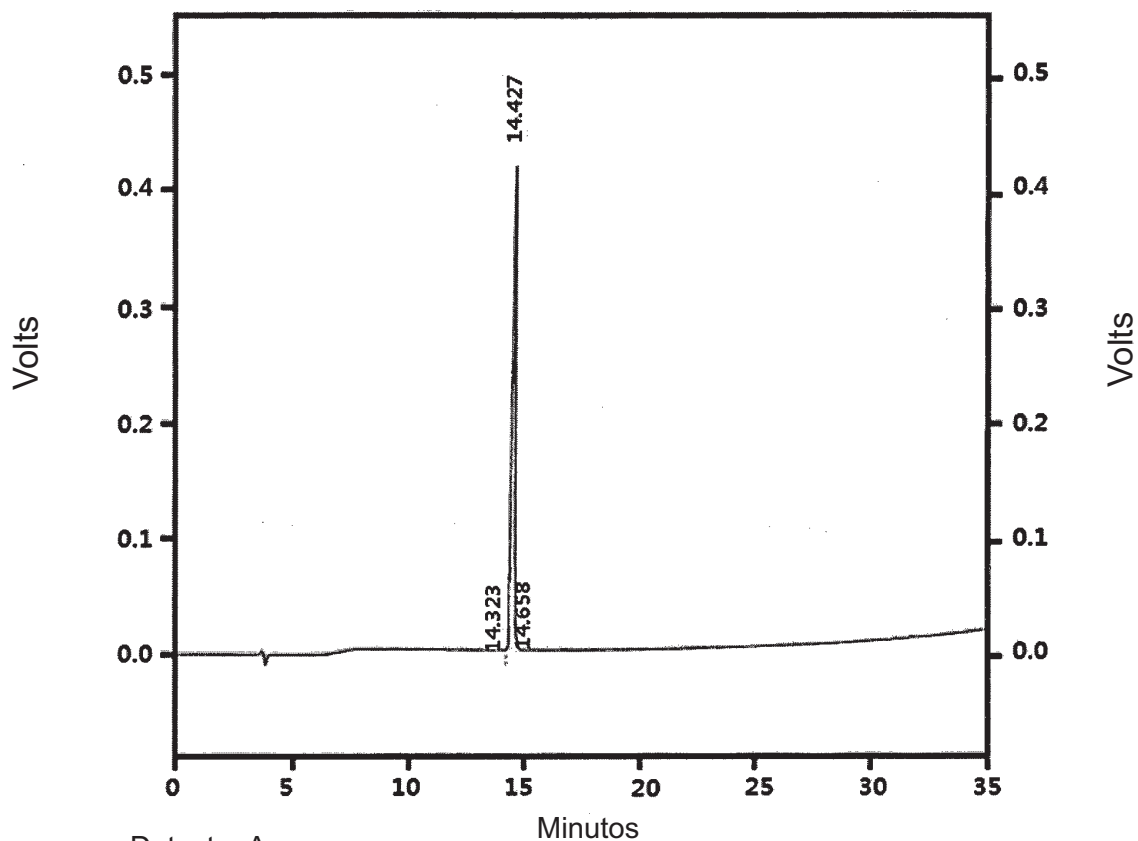


Detector A		Minutos		
(230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área	
1	13.050	18320	0.148	
2	13.167	12318048	99.237	
3	13.950	60854	0.490	
4	14.400	15548	0.125	
Totais		12412770	100.000	

FIG. 41

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 novo 10AVP Relatório do % da Área Página de 1

ID da Amostra: K170471 (YDE-038)



Detector A

(230nm)

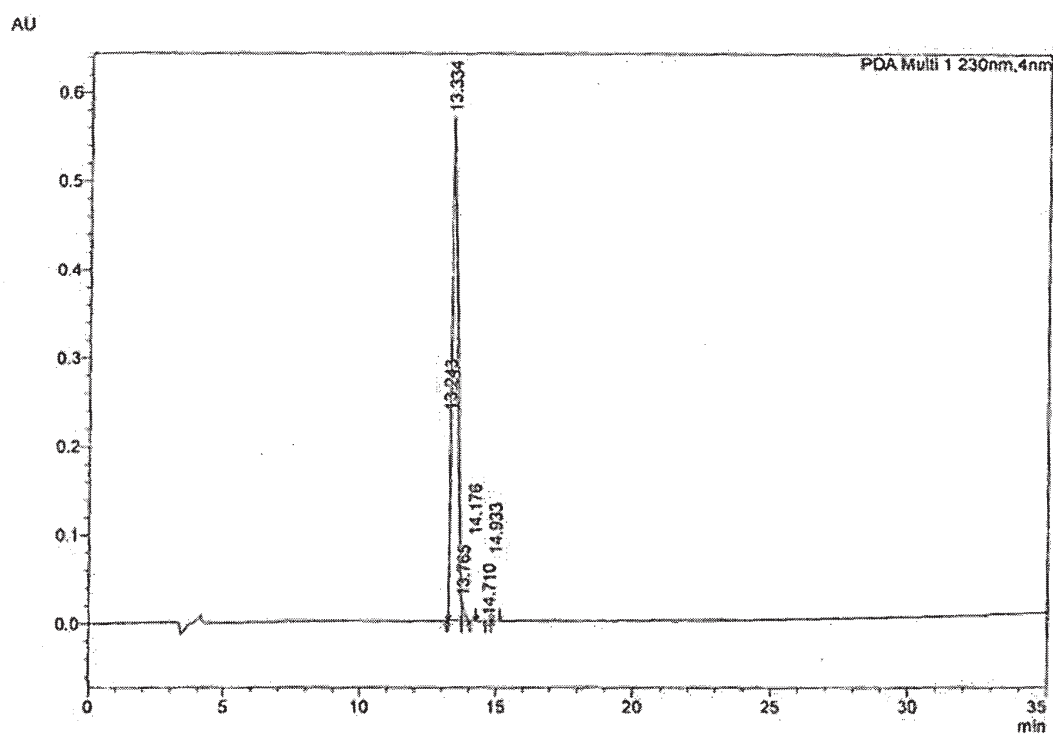
Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	14.323	7412	0.197
2	14.427	3716173	98.767
3	14.658	38987	1.036
Totais		3762572	100.000

FIG. 42

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K170484 (YDE-039)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	13.243	10337	0.120
2	13.334	8471164	98.101
3	13.765	141934	1.644
4	14.176	1883	0.022
5	14.710	3097	0.036
6	14.933	6746	0.078
Total		8535161	100.000

FIG. 43

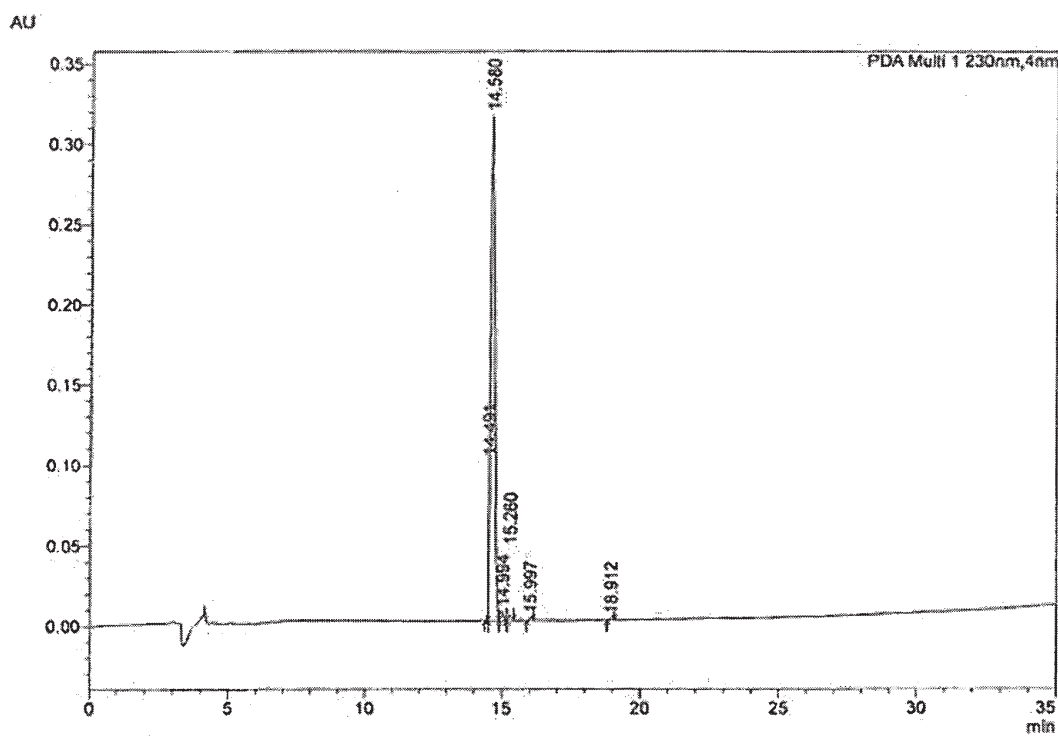


## Relatório da Análise

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K170485 (YDE-040)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

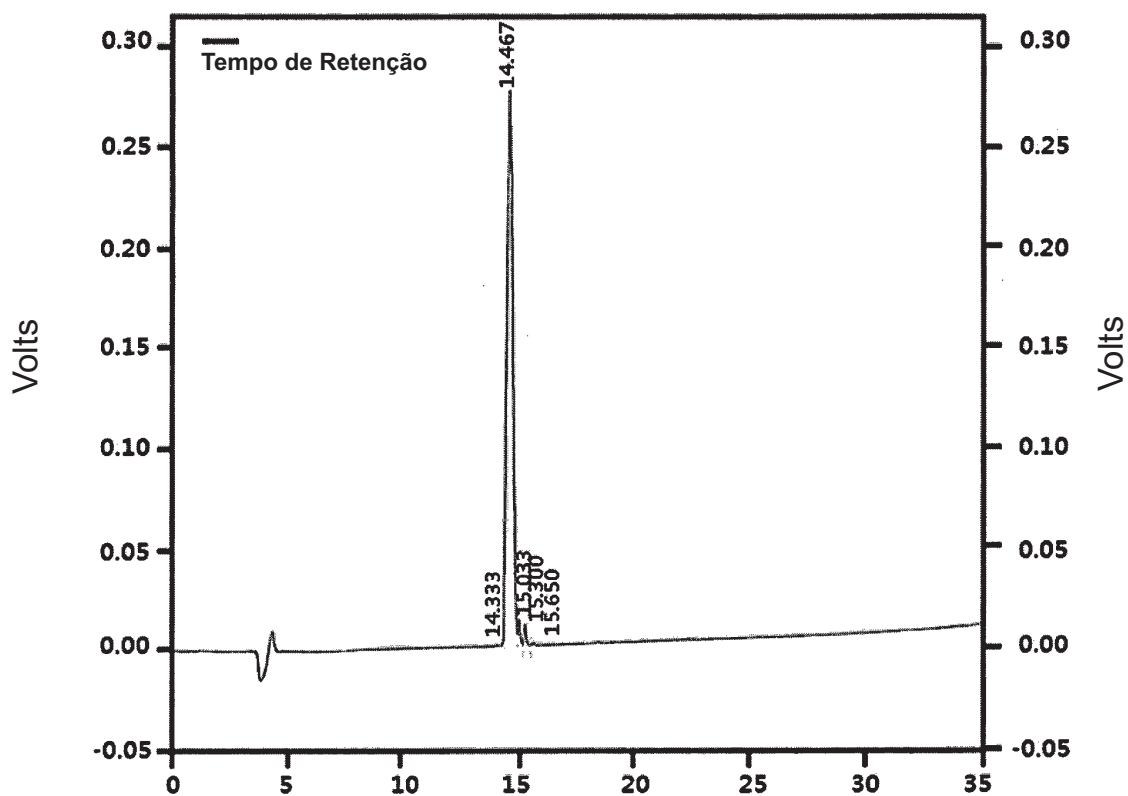
PDA Ch1 230nm			
Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	14.491	8575	0.268
2	14.580	3145995	97.580
3	14.994	43744	1.357
4	15.260	10665	0.331
5	15.997	9068	0.281
6	18.912	5968	0.185
Total		3224014	100.000

FIG. 44

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K170466 (YDE-041)



Detector A (230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	14.333	8213	0.167
2	14.467	4742455	96.577
3	15.033	84778	1.726
4	15.300	67385	1.372
5	15.650	7689	0.157

Totais		4910520	100.000
--------	--	---------	---------

FIG. 45

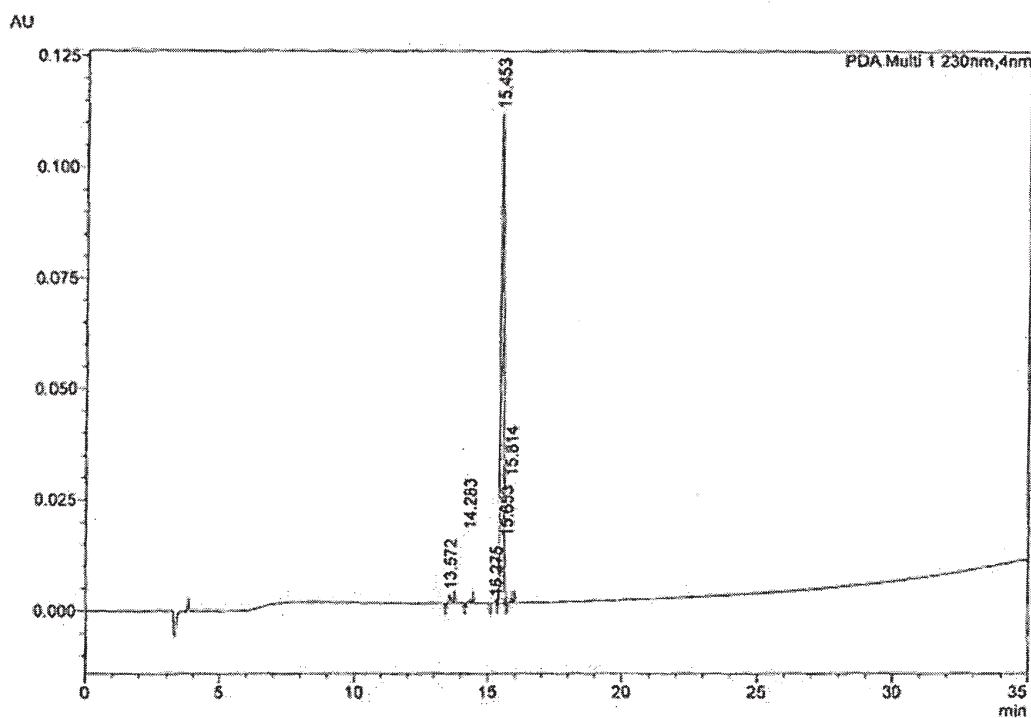


## Relatório da Análise

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K170696 (YDE-042)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

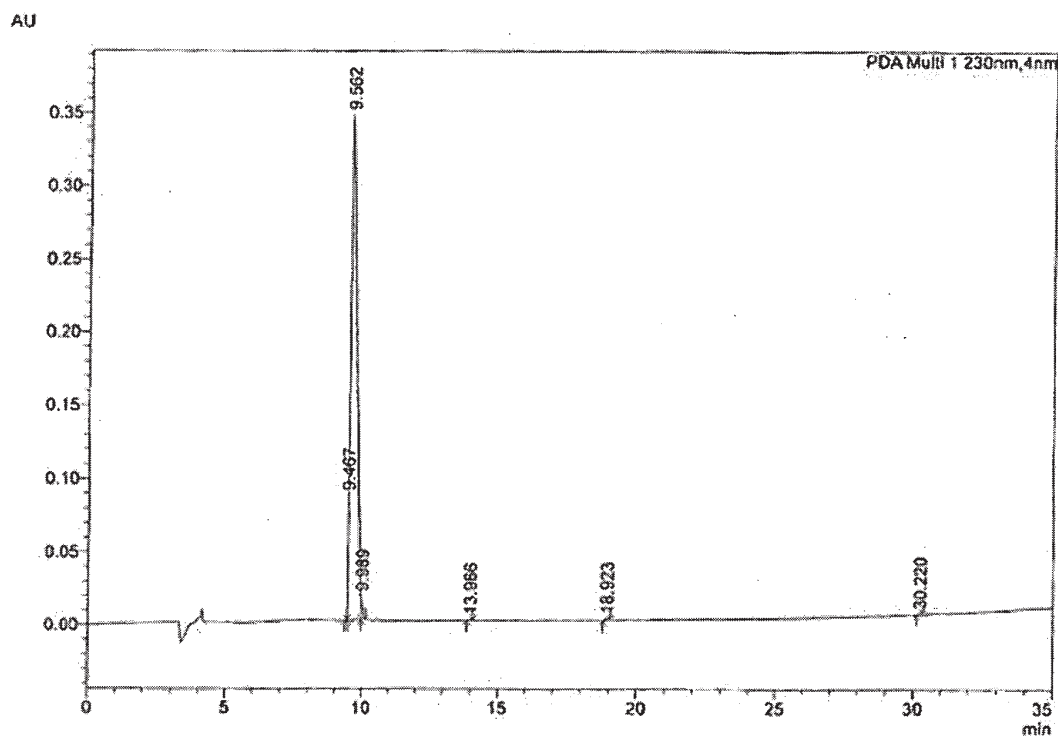
Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	13.572	10672	1.287
2	14.283	3251	0.392
3	15.275	1984	0.239
4	15.453	806105	97.476
5	15.653	3981	0.480
6	15.814	1036	0.125
Total		829028	100.000

FIG. 46

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K170695 (YDE-043)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	9.467	2371	0.045
2	9.562	5211379	98.719
3	9.989	47144	0.893
4	13.966	4274	0.081
5	18.923	8330	0.158
6	30.220	5506	0.104
Total		5279004	100.000

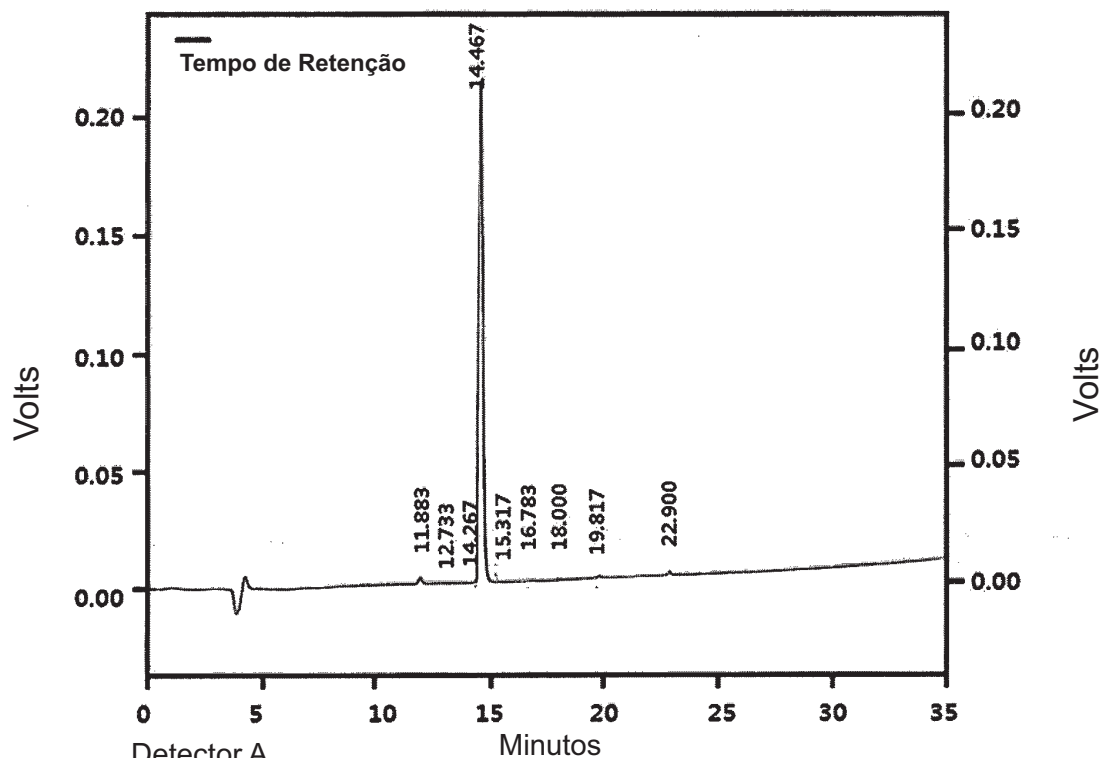
47/133

FIG. 47

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K171020 (YDE-044)



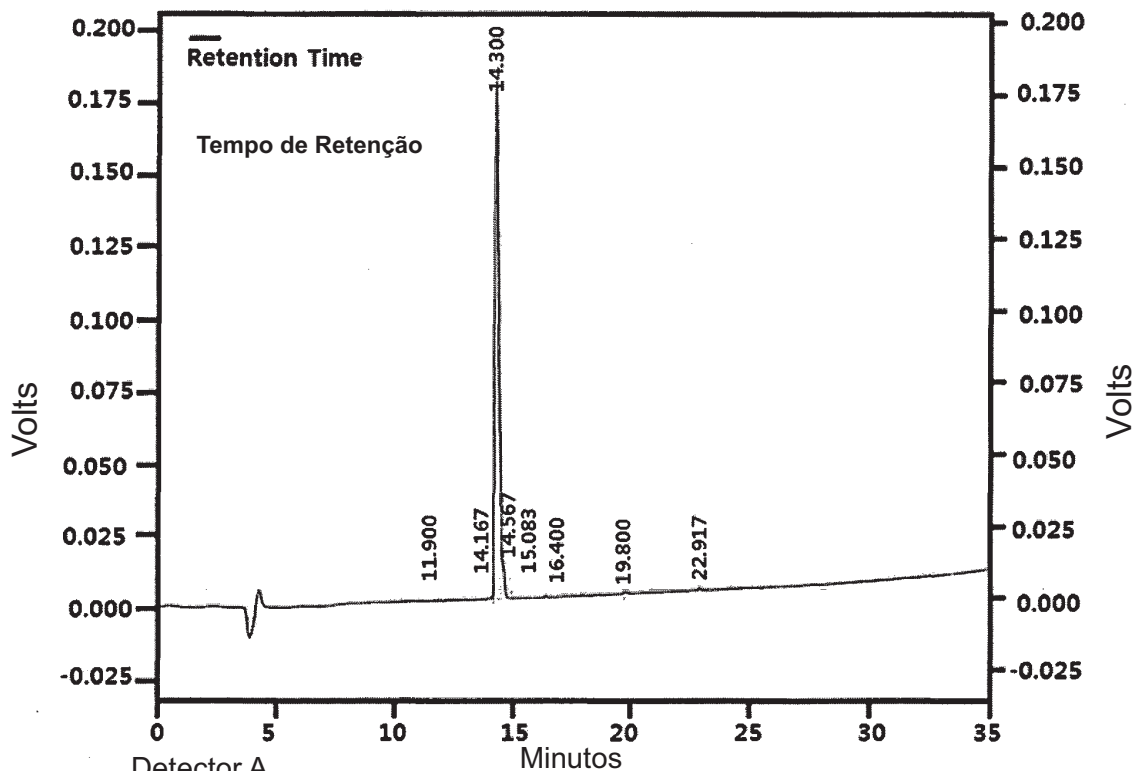
Detector A (230nm)	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	11.883	27993	1.012
2	12.733	1286	0.047
3	14.267	2811	0.102
4	14.467	2704866	97.828
5	15.317	10992	0.398
6	16.783	4363	0.158
7	18.000	887	0.032
8	19.817	3279	0.119
9	22.900	8453	0.306
Totais		2764930	100.000

FIG. 48

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K171021 (YDE-045)



Detector A			
(230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	11.900	636	0.029
2	14.167	5291	0.242
3	14.300	2089275	95.561
4	14.567	80787	3.695
5	15.083	1596	0.073
6	16.400	2393	0.109
7	19.800	2986	0.137
8	22.917	3361	0.154
Totais		2186325	100.000

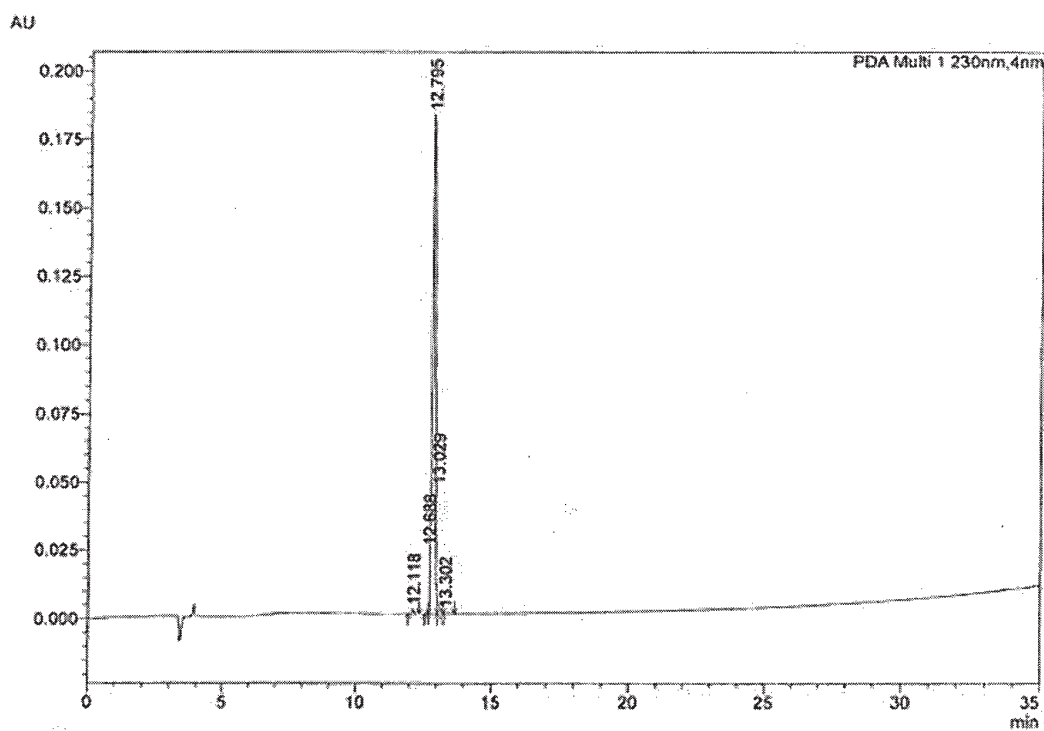
FIG. 49

SHIMADZU  
LabSolutions Relat6rio da An6lise

## &lt;Informa76o da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171849 (YDE-047)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Reten76o	Area	% da 6rea
1	12.118	8416	0.566
2	12.688	3751	0.252
3	12.795	1449638	97.513
4	13.029	22365	1.504
5	13.302	2443	0.164
Total		1486612	100.000

FIG. 50

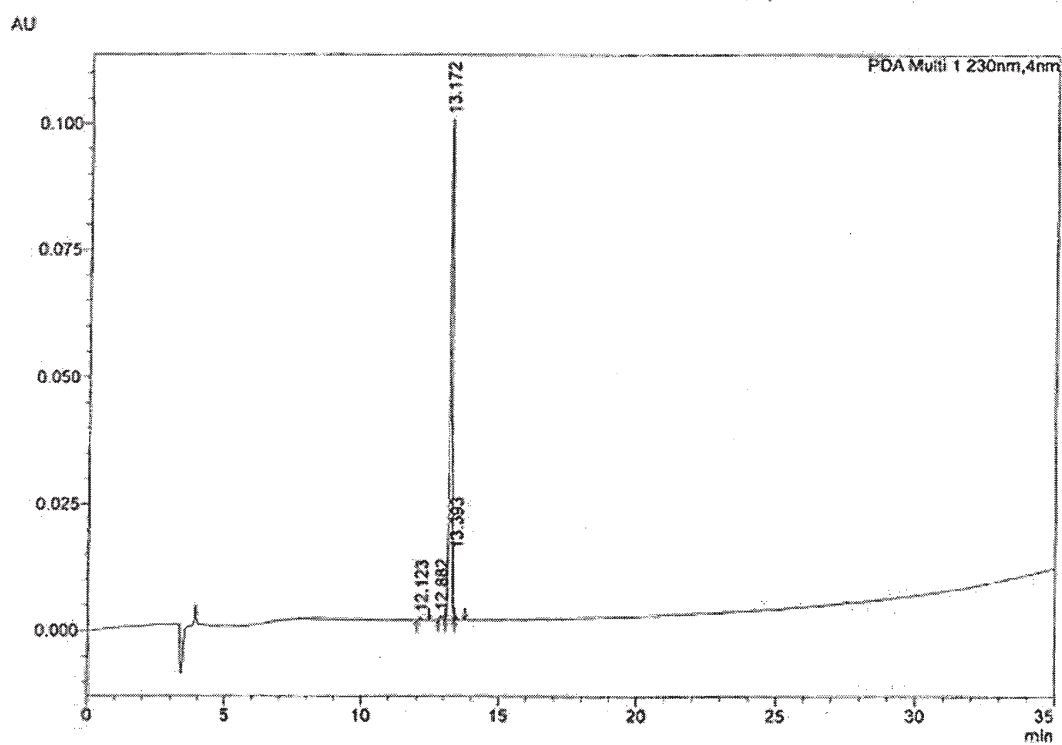


## Relatório da Análise

### <Informação da amostra>

Nome da Amostra :K171850 (YDE-048)

### <Cromatograma>



### <Tabela de Pico>

PDA Ch1 230nm

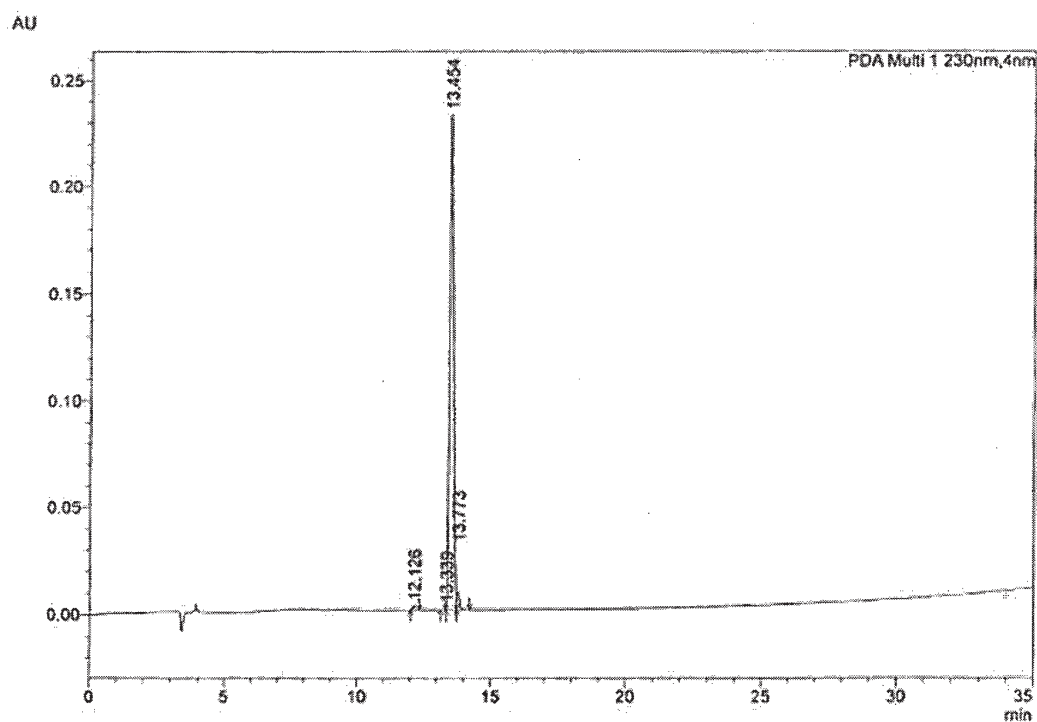
Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Área
1	12.123	3743	0.600
2	12.882	7696	1.234
3	13.172	606751	97.254
4	13.393	5695	0.913
Total		623885	100.000

FIG. 51

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171651 (YDE-049)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

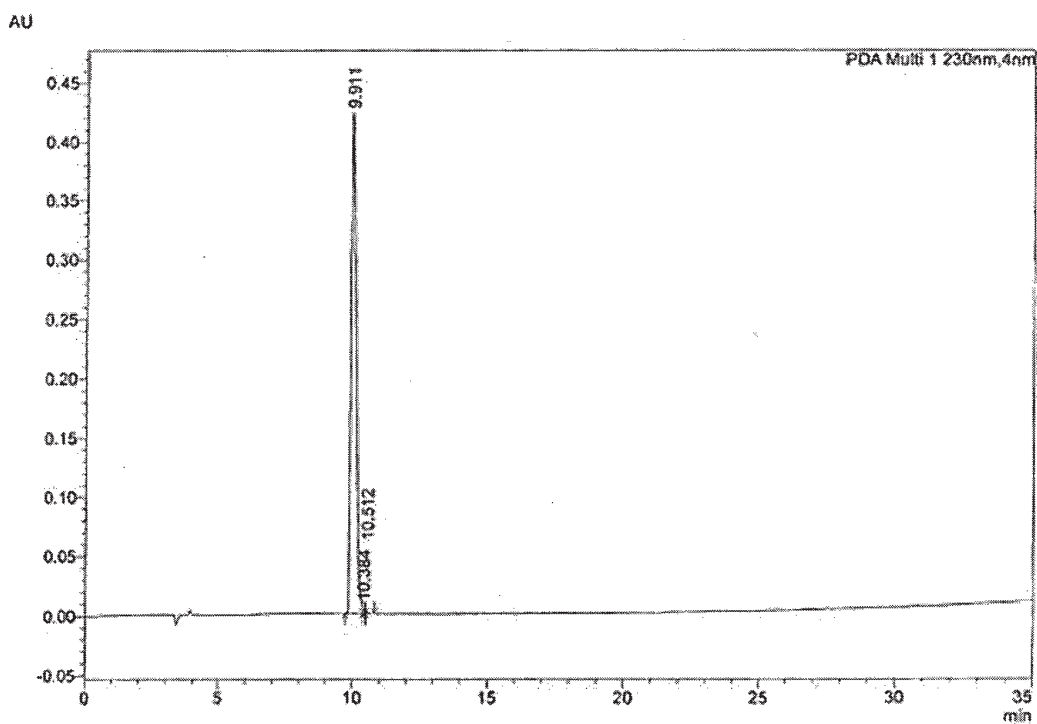
Pico #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	12.126	12891	0.539
2	13.339	1756	0.073
3	13.454	2318972	95.924
4	13.773	58958	2.464
Total		2392577	100.000

FIG. 52

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171852 (YDE-050)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Área
1	9.911	5450324	99.329
2	10.384	20990	0.383
3	10.512	15843	0.289
Total		5487158	100.000

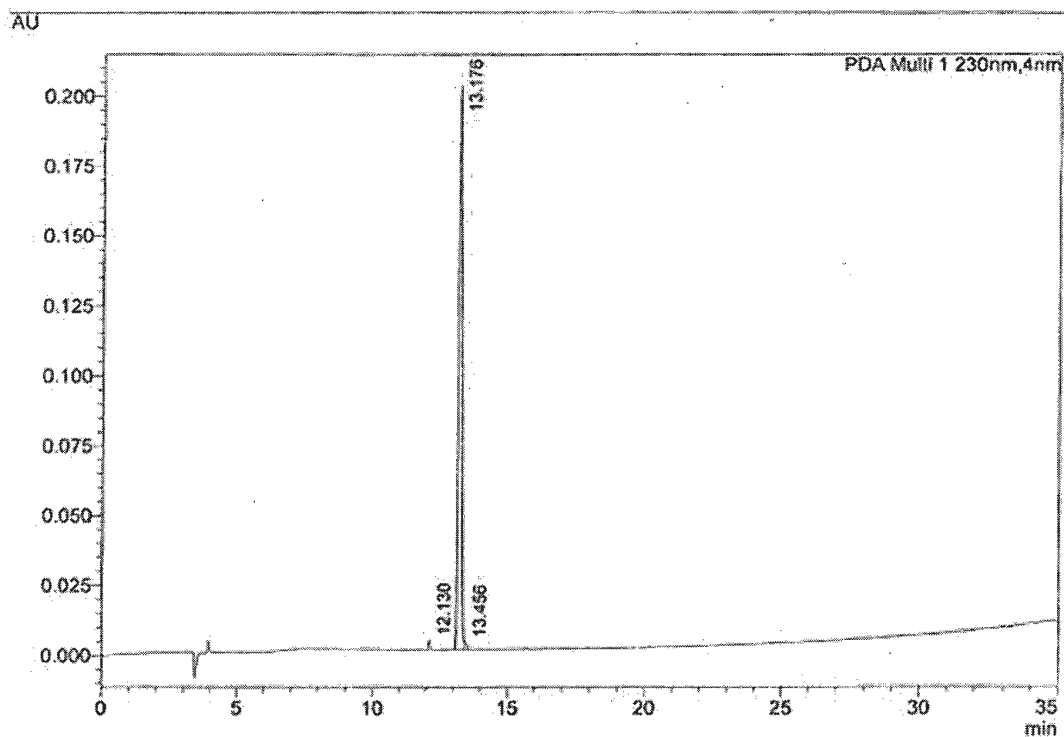
FIG. 53

SHIMADZU  
 LabSolutions Relatório da Análise

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171853 (YDE-051)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm			
Pico #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	12.130	18605	1.120
2	13.176	1627394	98.011
3	13.456	14421	0.869
Total		1660420	100.000

54/133

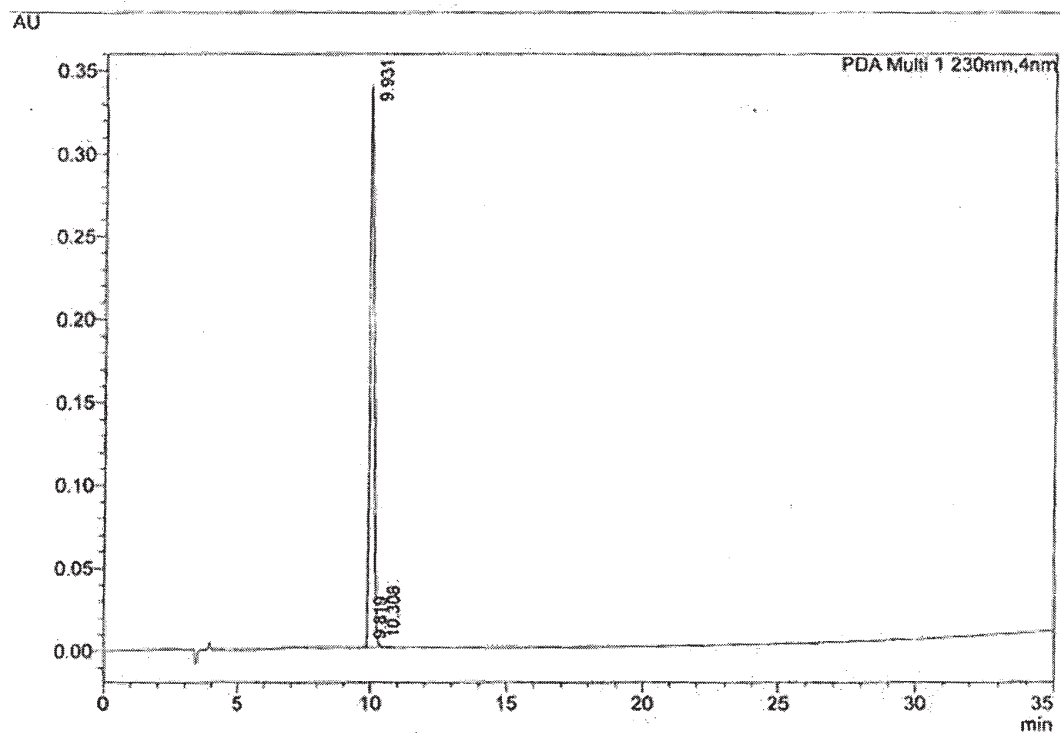
FIG. 54

SHIMADZU LabSolutions Relatório da Análise

<Informação da amostra>

Nome da Amostra :K171854 (YDE-052)

<Cromatograma>



<Tabela de Pico>

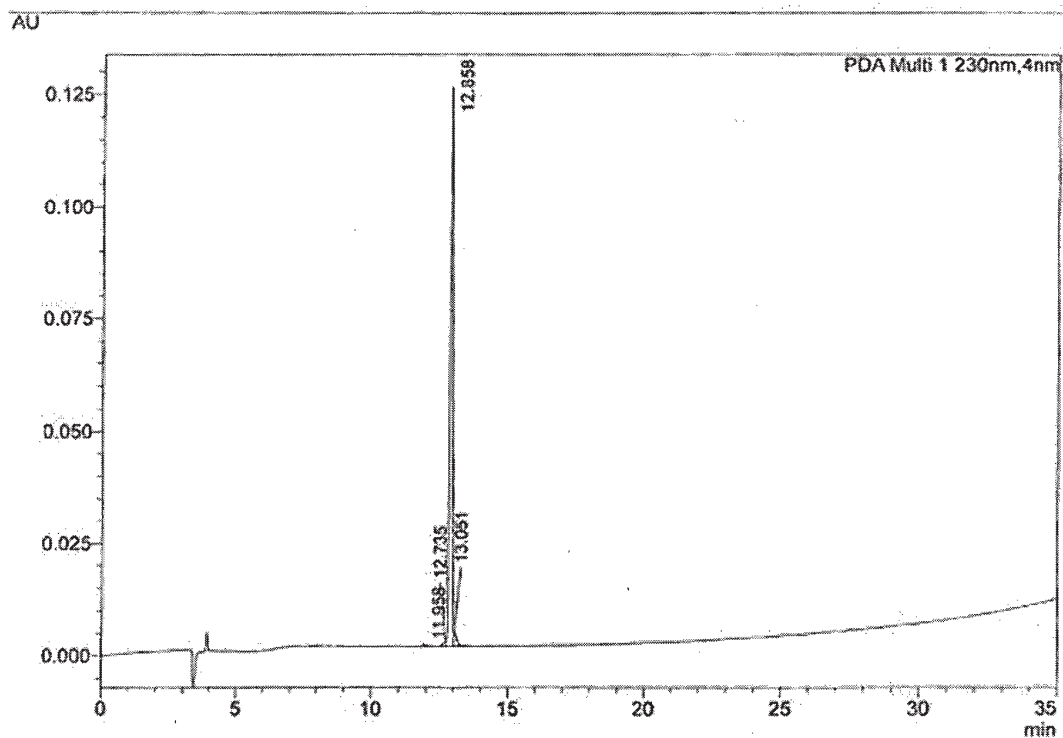
Pico #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	9.819	2280	0.065
2	9.931	3486152	99.456
3	10.308	16804	0.479
Total		3505236	100.000

FIG. 55

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171855 (YDE-053)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	11.958	3827	0.441
2	12.735	7134	0.822
3	12.858	836814	96.428
4	13.051	20034	2.309
Total		867809	100.000

FIG. 56

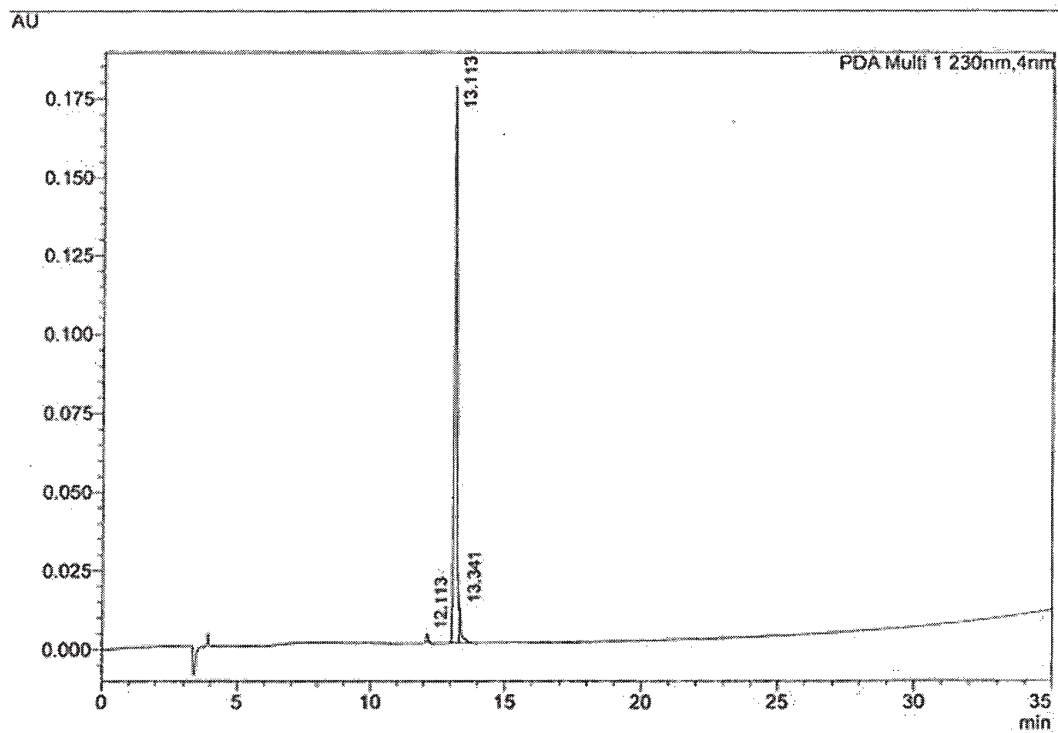


## Relatório da Análise

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171856 (YDE-054)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	12.113	9831	0.724
2	13.113	1291332	95.112
3	13.341	56534	4.164
Total		1357696	100.000

57/133

FIG. 57

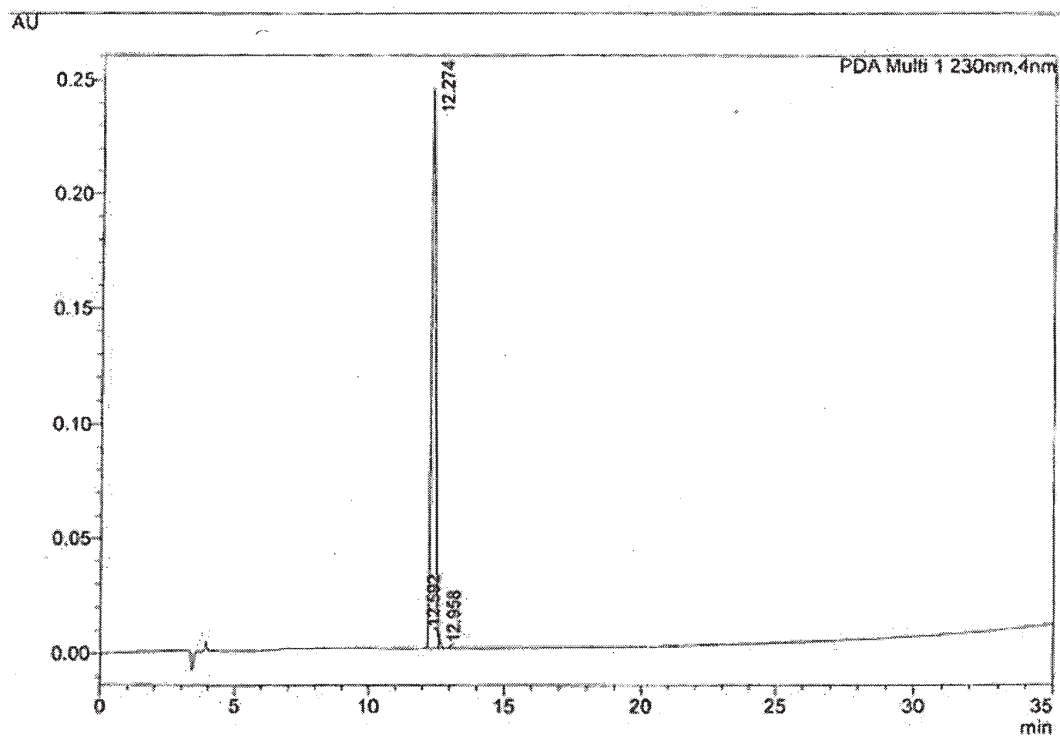


# Relatório da Análise

## <Informação da amostra>

Nome da Amostra :K171857 (YDE-055)

## <Cromatograma>



## <Tabela de Pico>

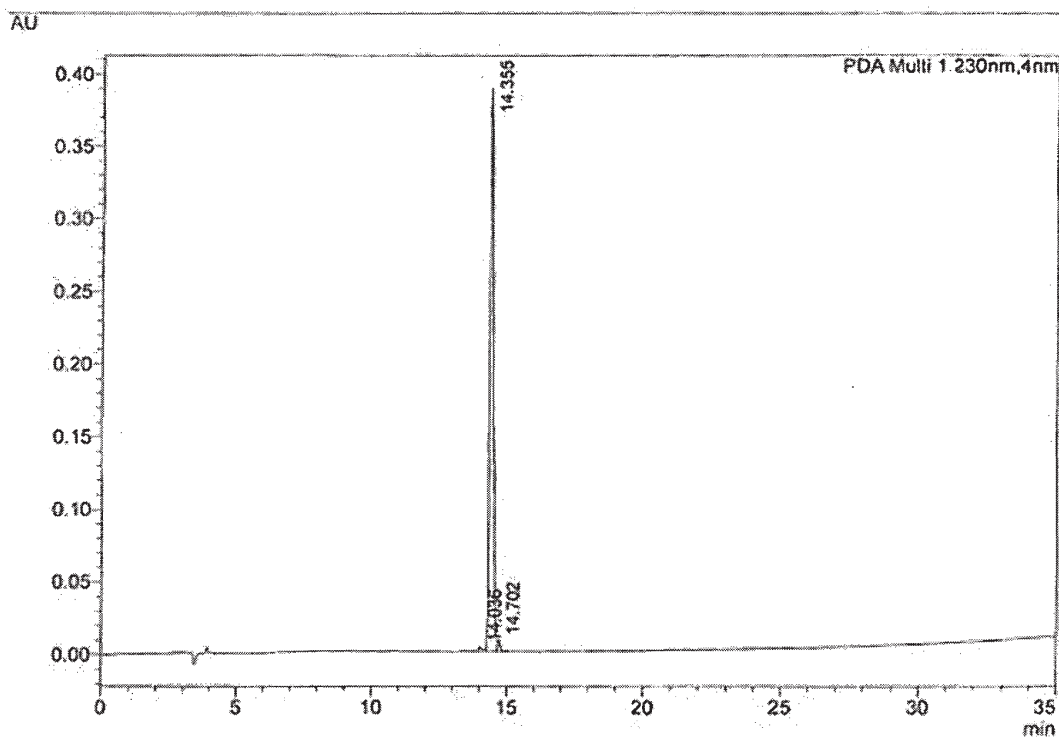
Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Área
1	12.274	2627179	98.689
2	12.592	31720	1.192
3	12.958	3175	0.119
Total		2662073	100.000

FIG. 58

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171858 (YDE-056)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	14.036	36272	0.999
2	14.355	3537845	97.433
3	14.702	56951	1.568
Total		3631068	100.000

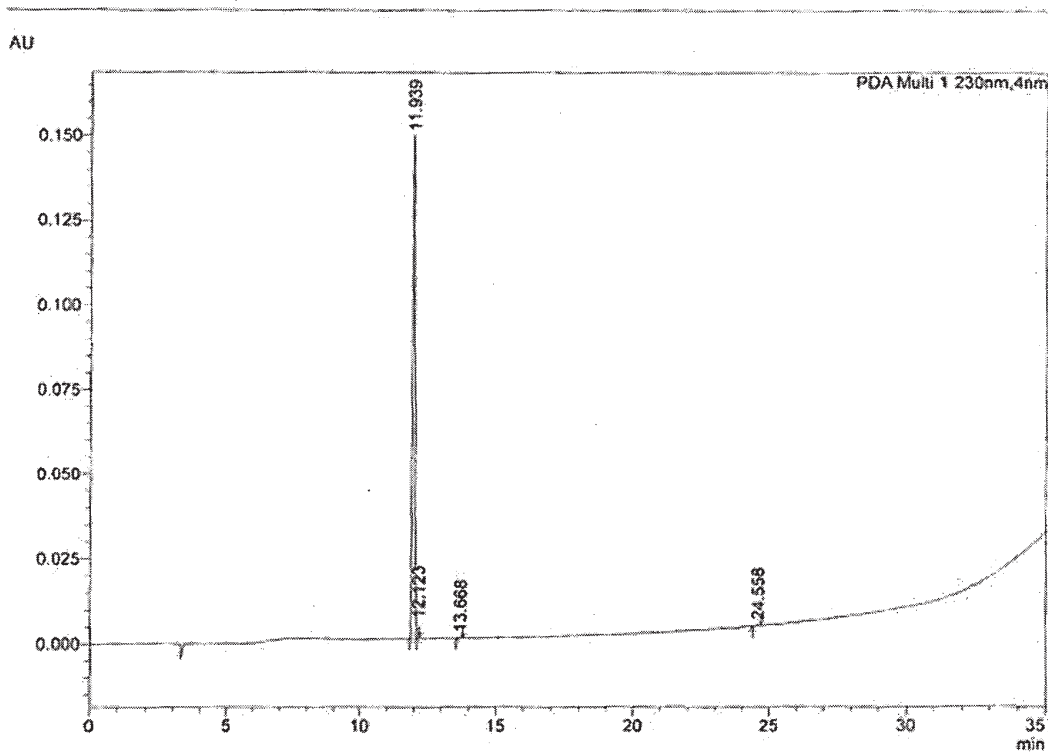
FIG. 59

SHIMADZU  
LabSolutions Relatório da Análise

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171869 (YDE-057)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	11.939	945100	98.813
2	12.123	6524	0.682
3	13.668	2176	0.227
4	24.558	2651	0.277
Total		956452	100.000

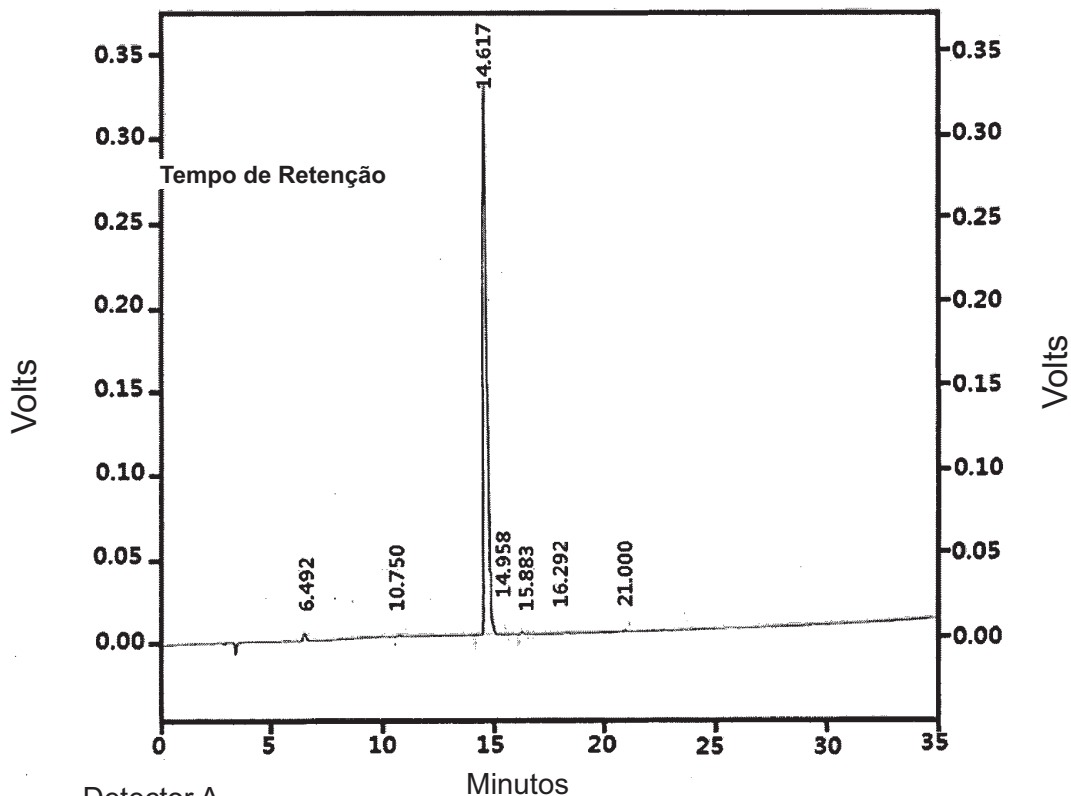
60/133

FIG. 60

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K171870 (YDE-058)

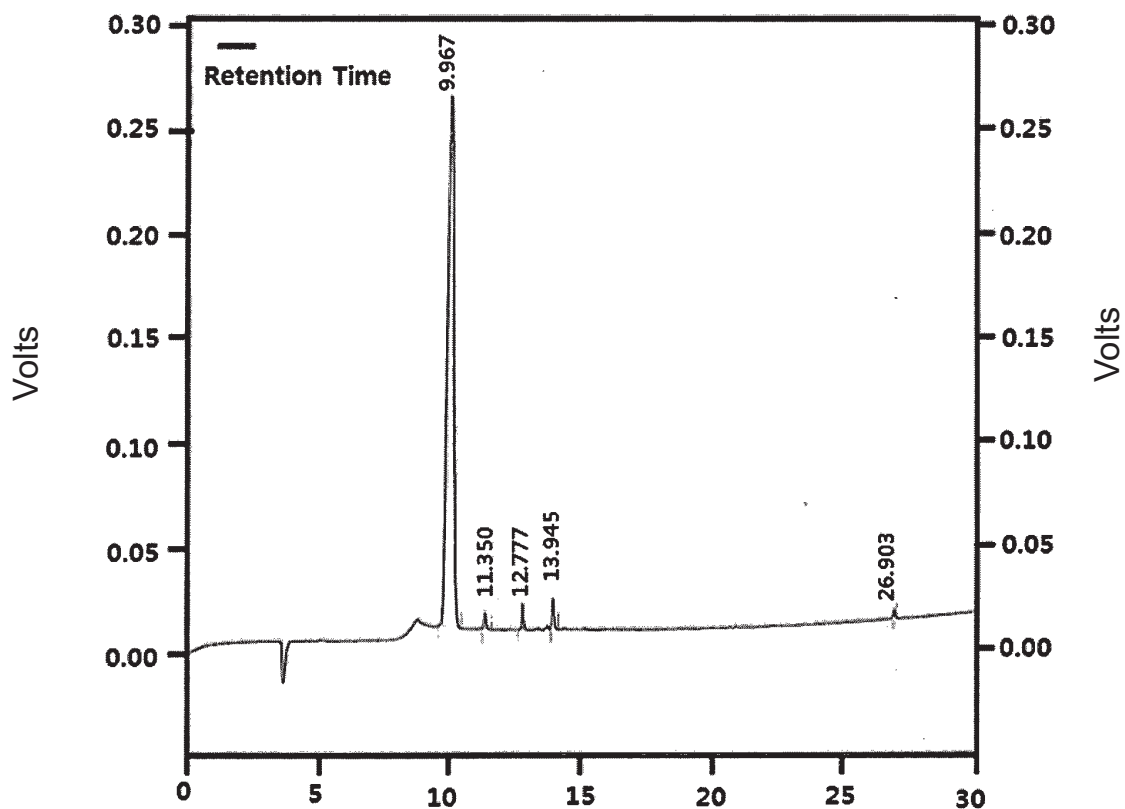


Detector A			
(230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	6.492	36263	0.915
2	10.750	9609	0.243
3	14.617	3861560	97.473
4	14.958	33751	0.852
5	15.883	2210	0.056
6	16.292	13260	0.335
7	21.000	5001	0.126
Totais		3961654	100.000

61/133

FIG. 61

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 novo 10AVP      Relatório do % da Área      Página de 1  
ID da Amostra: K171871 (YDE-059)



Detector A		Minutos		
(230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área	
1	9.967	4241746	95.874	
2	11.350	40399	0.913	
3	12.777	52325	1.183	
4	13.945	74918	1.693	
5	26.903	14911	0.337	
Totais		4424299	100.000	

FIG. 62

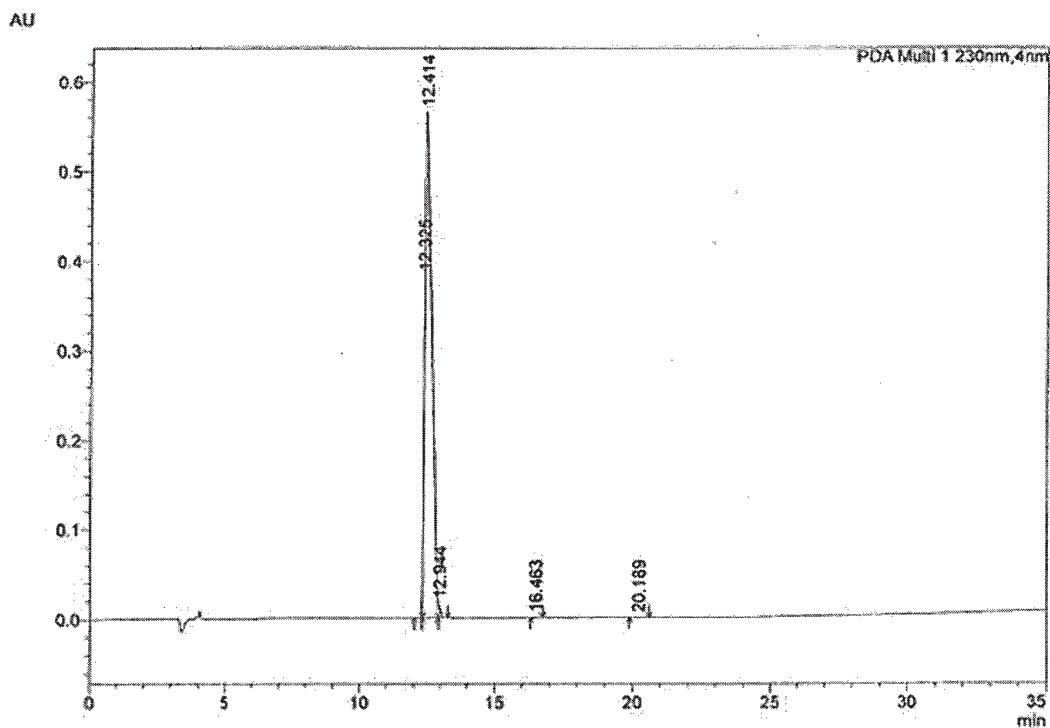


## Relatório da Análise

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171872 (YDE-060)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	12.325	21419	0.202
2	12.414	10477432	98.960
3	12.944	77001	0.727
4	16.463	6326	0.060
5	20.189	5396	0.051
Total		10587574	100.000

FIG. 63

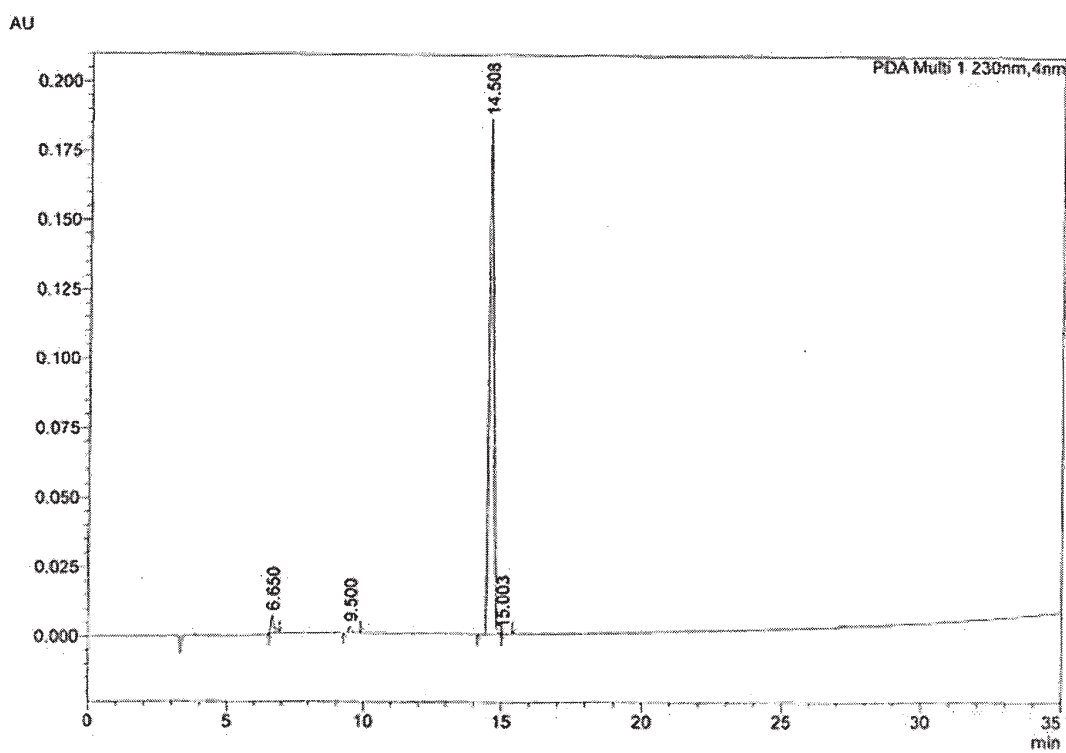


## Relatório da Análise

## &lt;Informação da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171987 (YDE-064)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Retenção	Area	% da Area
1	6.650	45425	2.187
2	9.500	15738	0.758
3	14.508	2014246	96.975
4	15.003	1669	0.080
Total		2077077	100.000

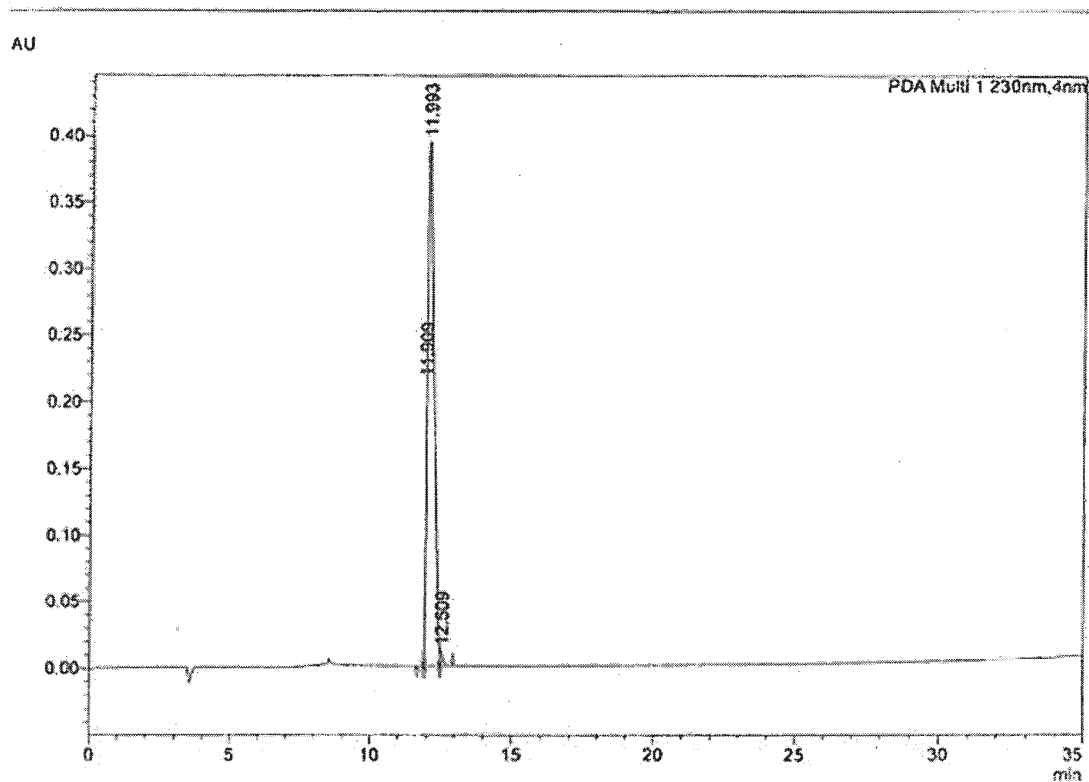
FIG. 64

SHIMADZU  
LabSolutions Relat6rio da An6lise

## &lt;Informa76o da amostra&gt;

Nome da Amostra :K171989 (YDE-066)

## &lt;Cromatograma&gt;



## &lt;Tabela de Pico&gt;

PDA Ch1 230nm

Pico #	Tempo de Reten76o	6rea	% da 6rea
1	11.909	1016	0.016
2	11.993	6411284	98.801
3	12.509	76758	1.183
Total		6489058	100.000

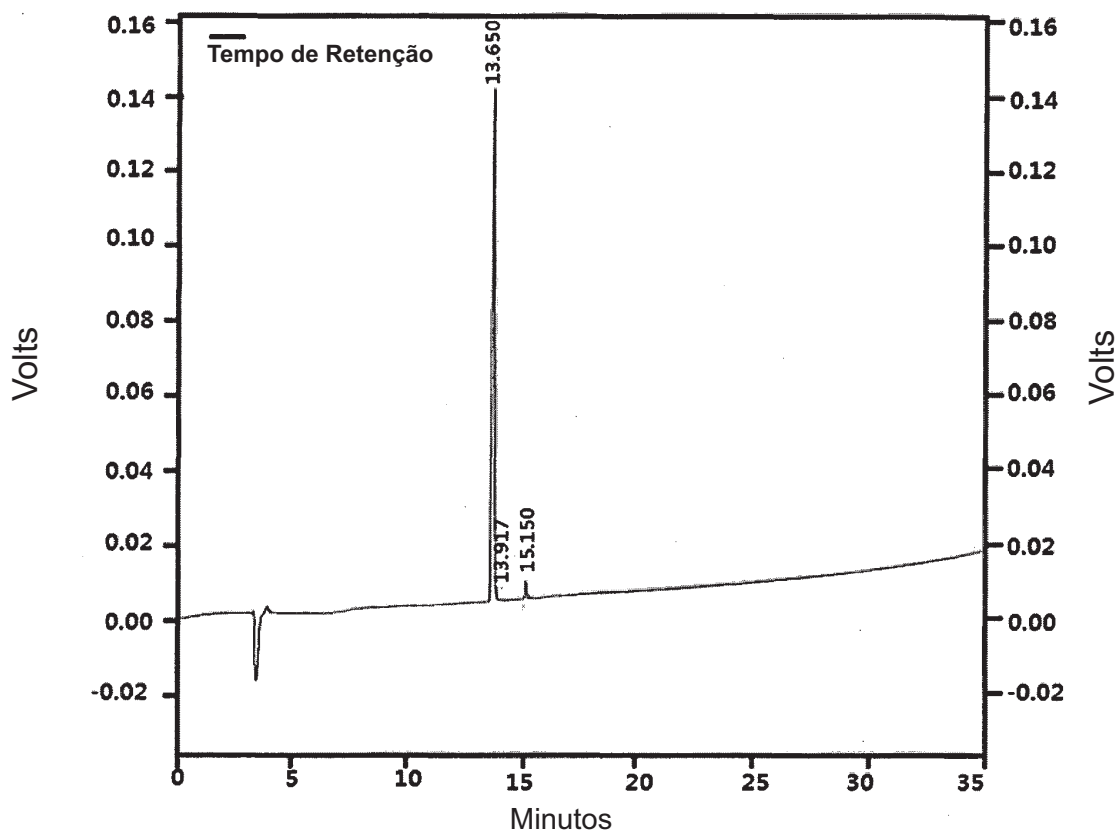
65/133

FIG. 65

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K180115 (YDE-072)



Detector A				
(230nm)	Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
	1	13.650	1120198	97.732
	2	13.917	1749	0.153
	3	15.150	24243	2.115
Totais			1146190	100.000

66/133

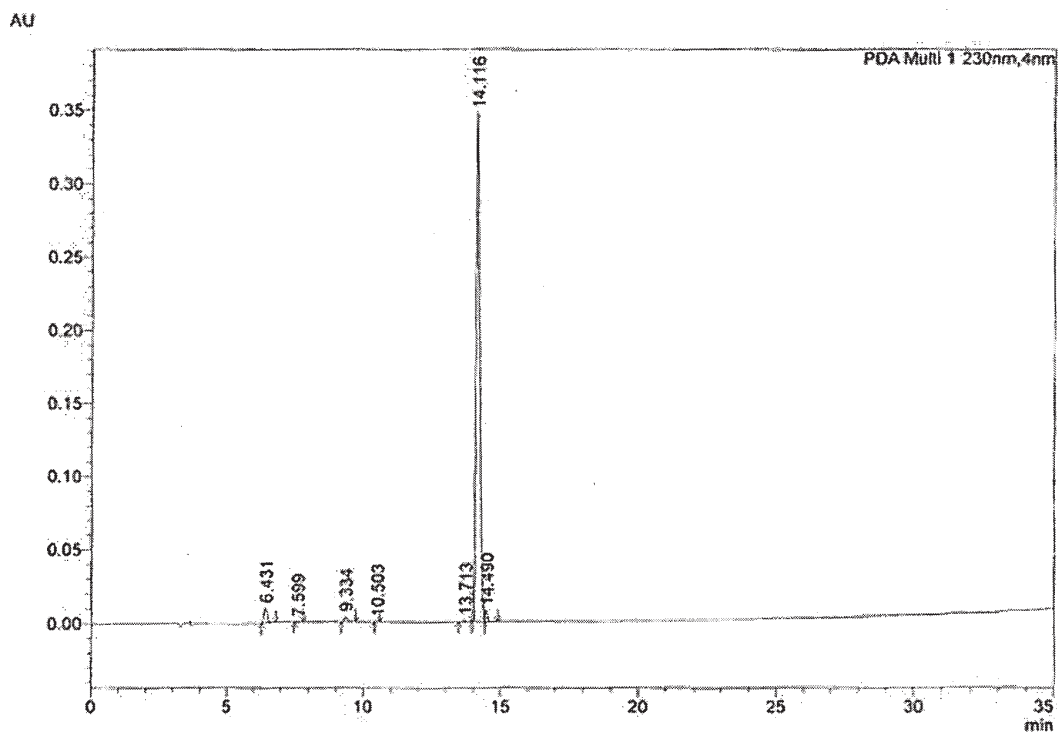
FIG. 66

SHIMADZU  
LabSolutions Relatório da Análise

<Informação da amostra>

Nome da Amostra :K180116 (YDE-073)

<Cromatograma>



<Tabela de Pico>

PDA Ch1 230nm

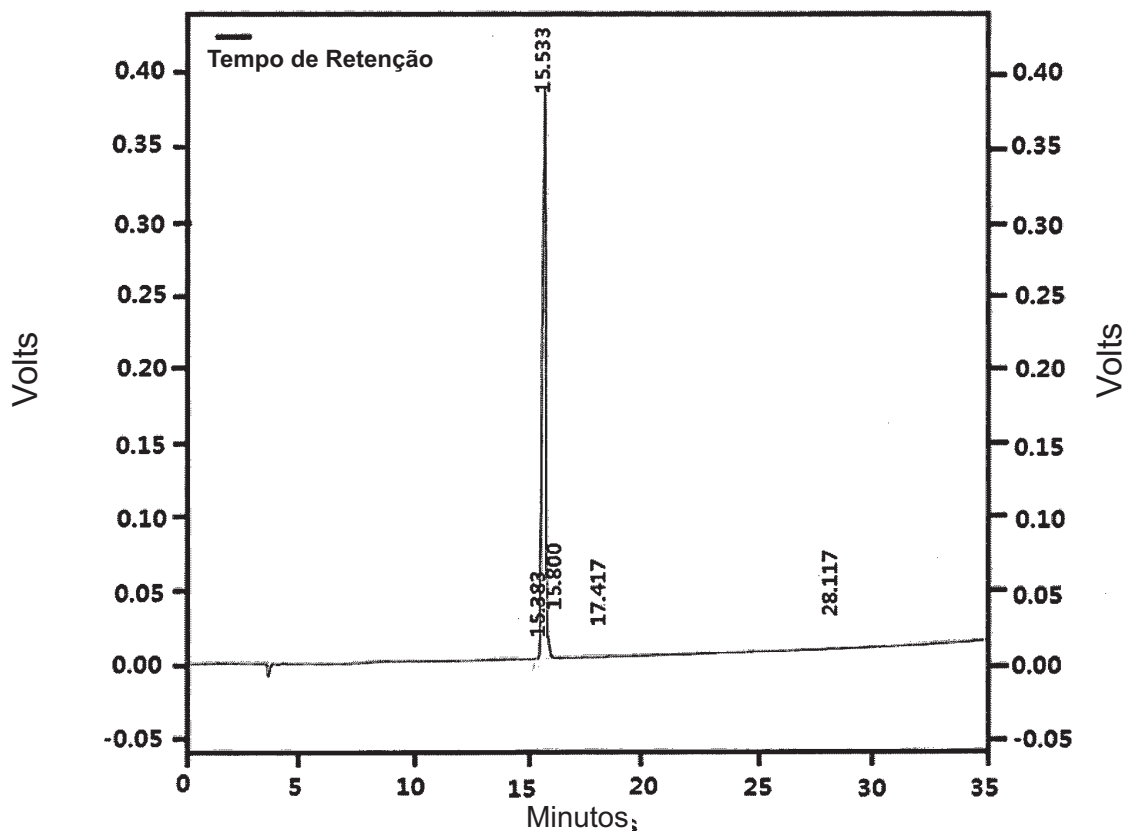
Pico #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	6.431	84808	2.497
2	7.599	2612	0.077
3	9.334	26801	0.789
4	10.503	2243	0.066
5	13.713	11180	0.329
6	14.116	3228240	95.033
7	14.490	41081	1.209
Total		3396964	100.000

67/133

FIG. 67

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep  
ID da Amostra: K180117 (YDE-074)

Relatório do % da Área



Detector A

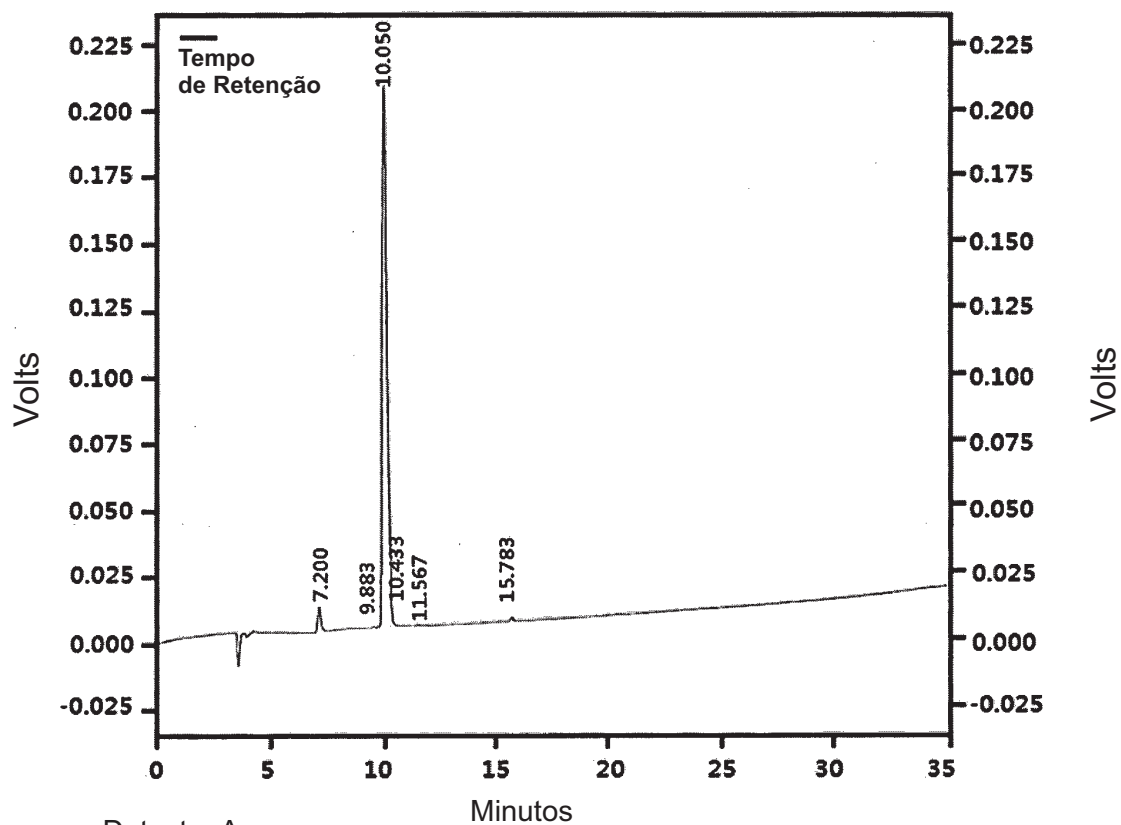
(230nm) Pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	15.383	1715	0.042
2	15.533	3991816	97.947
3	15.800	78057	1.915
4	17.417	1505	0.037
5	28.117	2389	0.059
Totais		4075482	100.000

FIG. 68

Shimadzu CLASS-VP V6. 14 SP1 20A\_prep

Relatório do % da Área

ID da Amostra: K180118 (YDE-075)



Detector A			
(230nm) pk #	Tempo de Retenção	Área	% da Área
1	7.200	87289	2.762
2	9.883	1976	0.063
3	10.050	3045468	96.361
4	10.433	11869	0.376
5	11.567	3797	0.120
6	15.783	10067	0.319
Totais		3160466	100.000

69/133

FIG. 69

Anygen  
K161389

Dados: <Untitled>.L9[c] 26 Sep 2016 12:56 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 223 mV Perfis 1-7: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

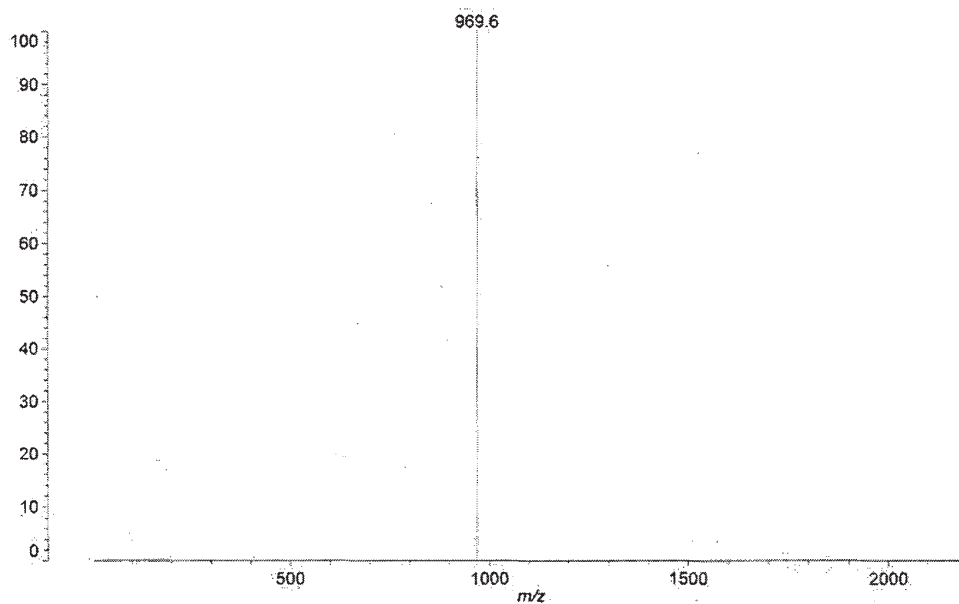


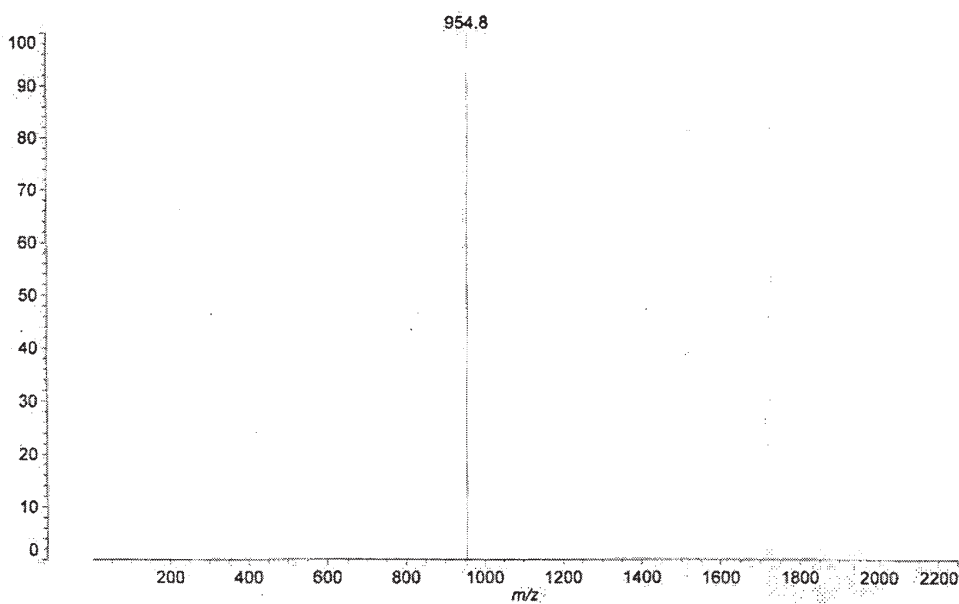
FIG. 70

Anygen  
K161390

Dados: <Untitled>.K9[c] 26 Sep 2016 12:56 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 196 mV Perfis 1-14: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



70/133

FIG. 71

Anygen  
K161391

Dados: <Untitled>.E13[c] 27 Sep 2016 10:13 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 30, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 117 mV Perfis 1-15: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

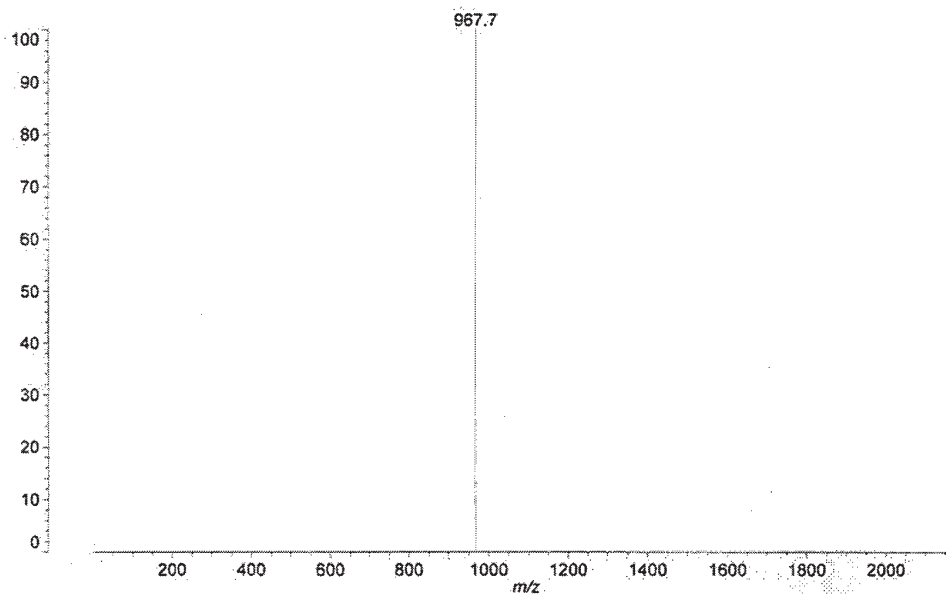


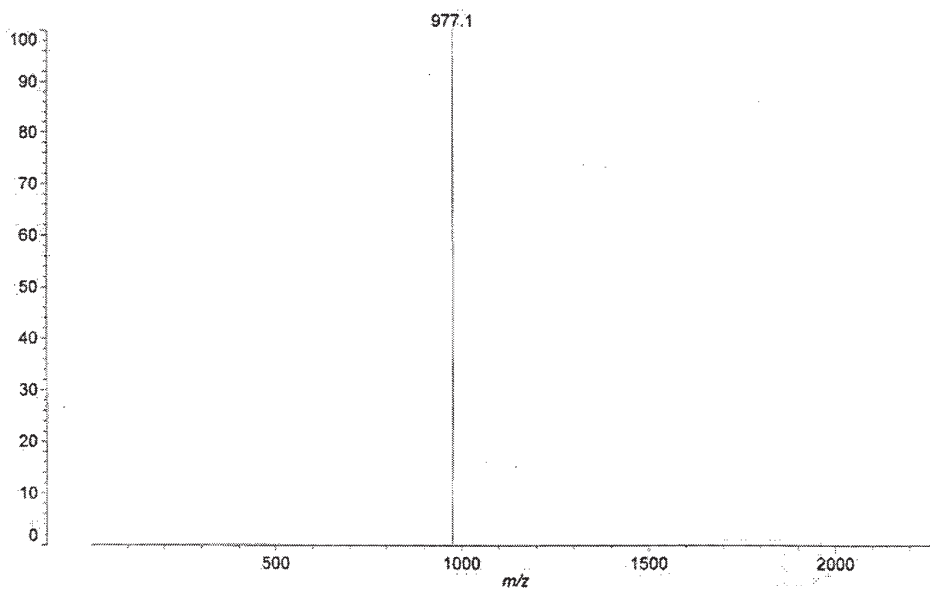
FIG. 72

Anygen  
K161392

Dados: <Untitled>.F13[c] 27 Sep 2016 10:15 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 0, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 1974 mV Perfis 1-6: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



71/133

FIG. 73

Anygen  
K161393  
Dados: K161393-0002.G13[c] 27 Sep 2016 10:15 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 30, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 147 mV Perfis 1-24: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

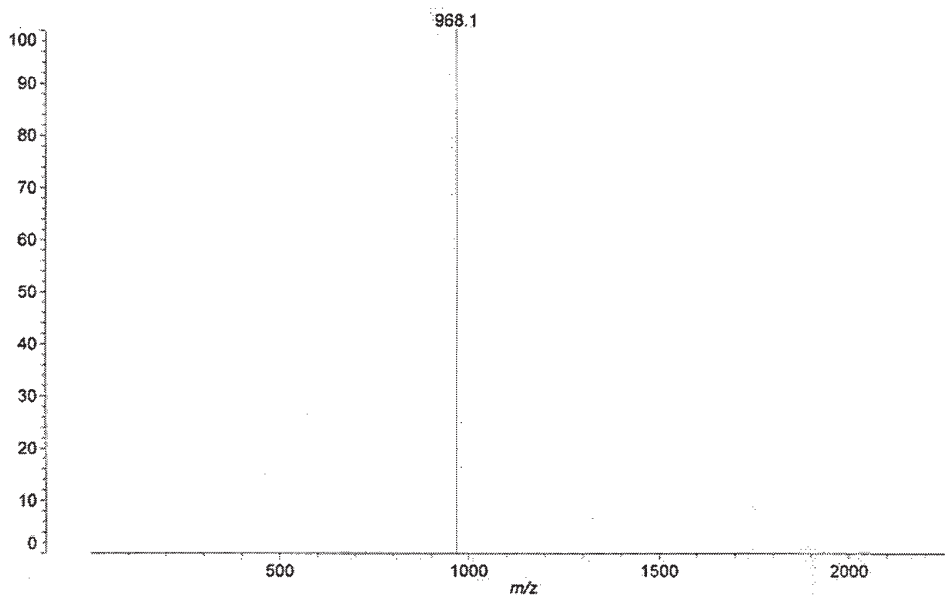
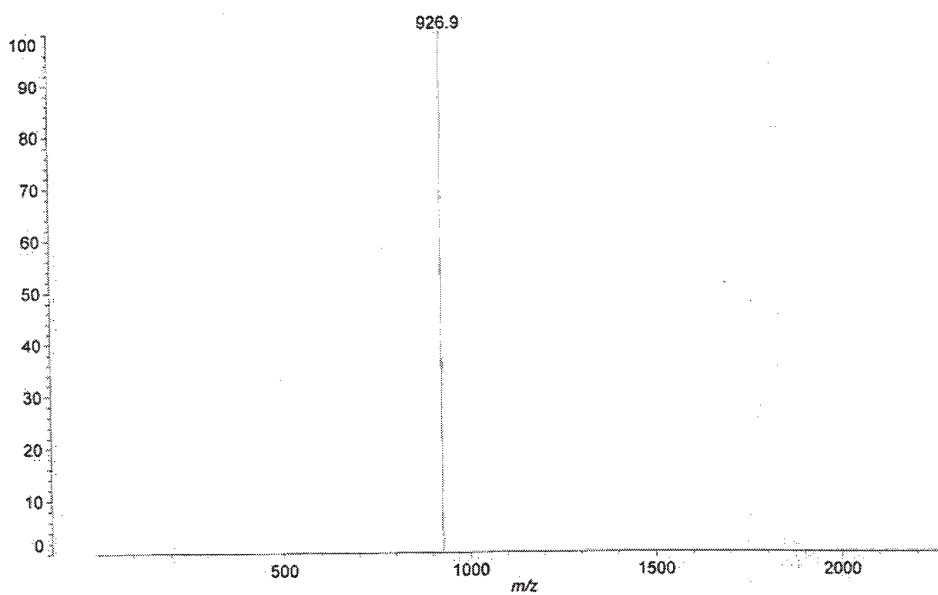


FIG. 74

Anygen  
K161394  
Dados: K161394-0002.H13[c] 27 Sep 2016 10:16 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 39, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 168 mV Perfis 1-51: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



72/133

FIG. 75

Anygen  
K161395  
Dados: K161395-0002.J13[c] 27 Sep 2016 10:16 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 39, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 303 mV Perfis 1-56: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

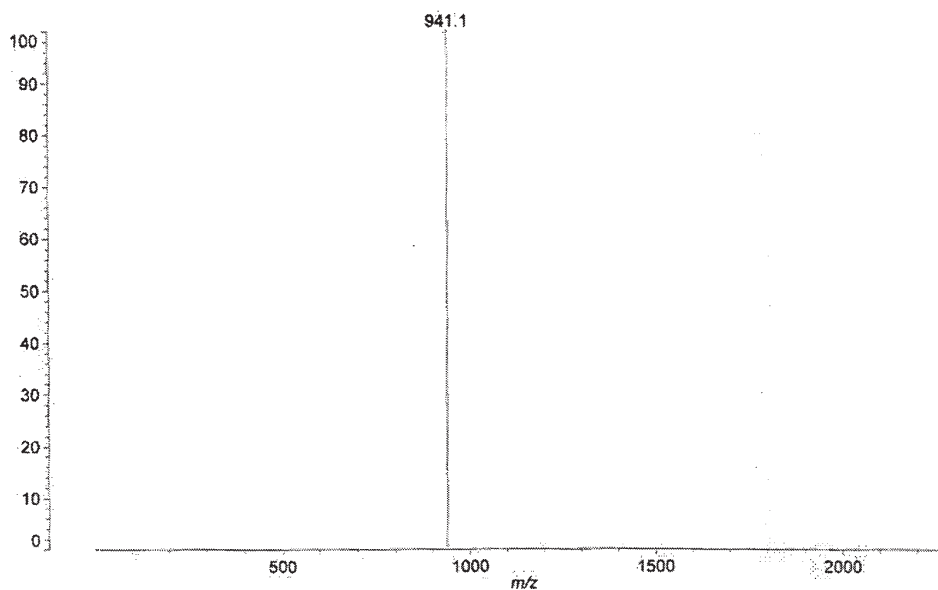
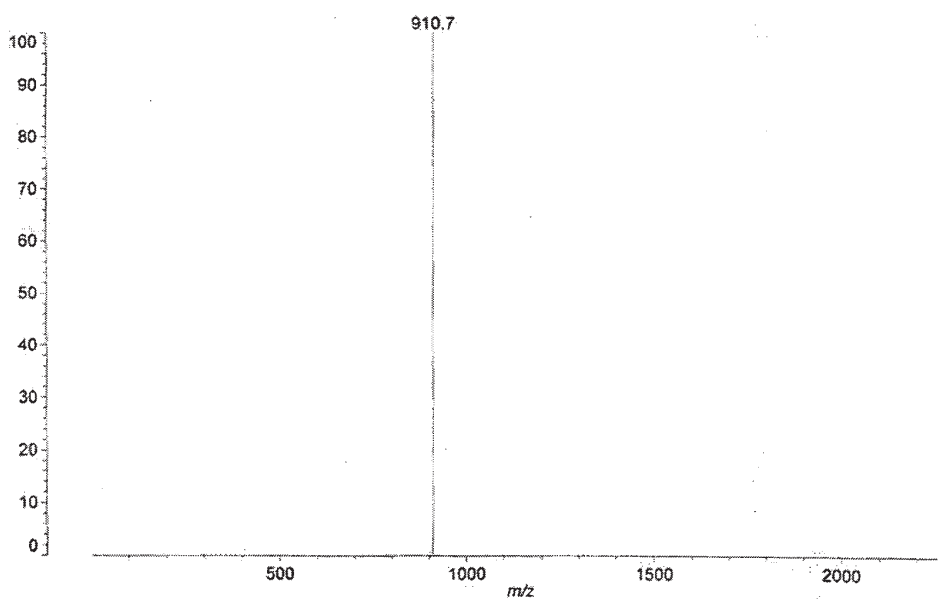


FIG. 76

Anygen  
K161396  
Dados: K161396-0002.J13[c] 27 Sep 2016 10:17 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 39, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 510 mV Perfis 1-10: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



73/133

FIG. 77

Anygen  
K161397  
Dados: <Untitled>.J9[c] 26 Sep 2016 12:56 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 29, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 55 mV Perfis 1-14: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

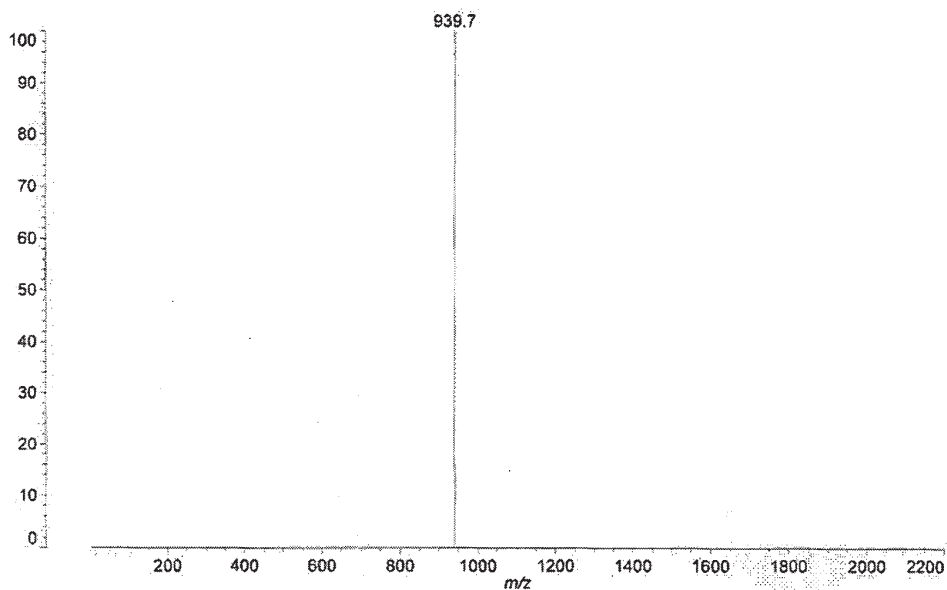
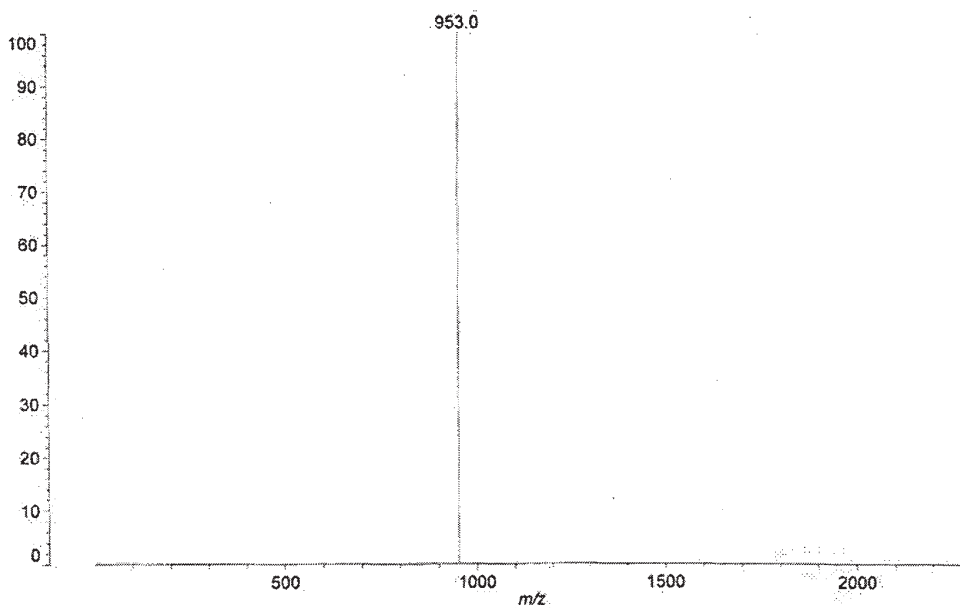


FIG. 78

Anygen  
K161398  
Dados: K161398-0001.K13[c] 27 Sep 2016 10:18 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 31, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 30 mV Perfis 1-53: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



74/133

FIG. 79

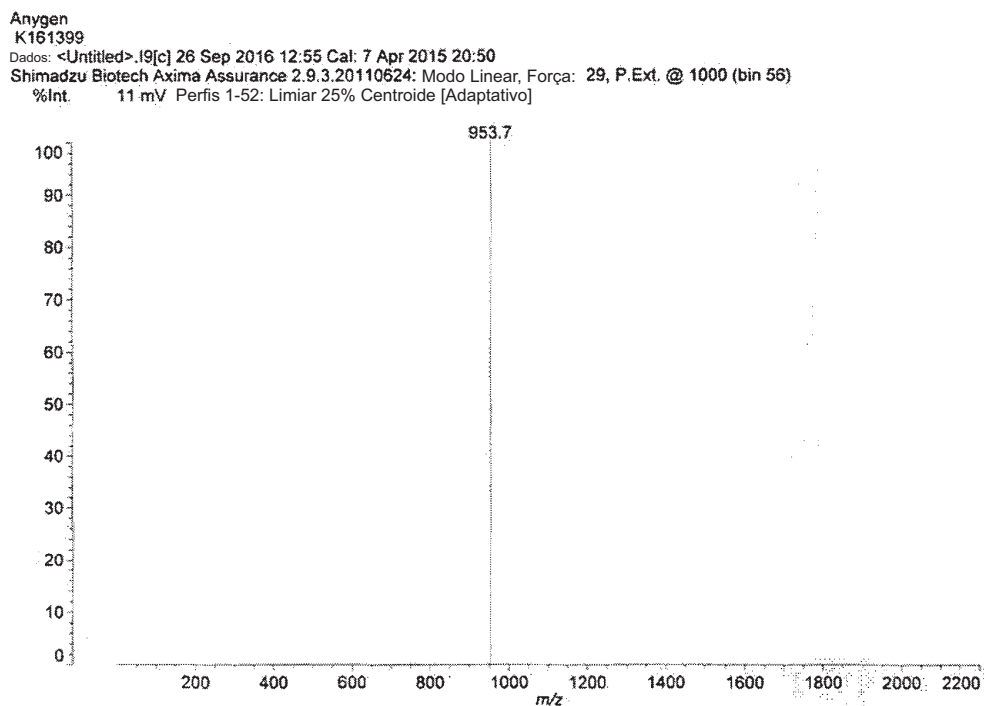
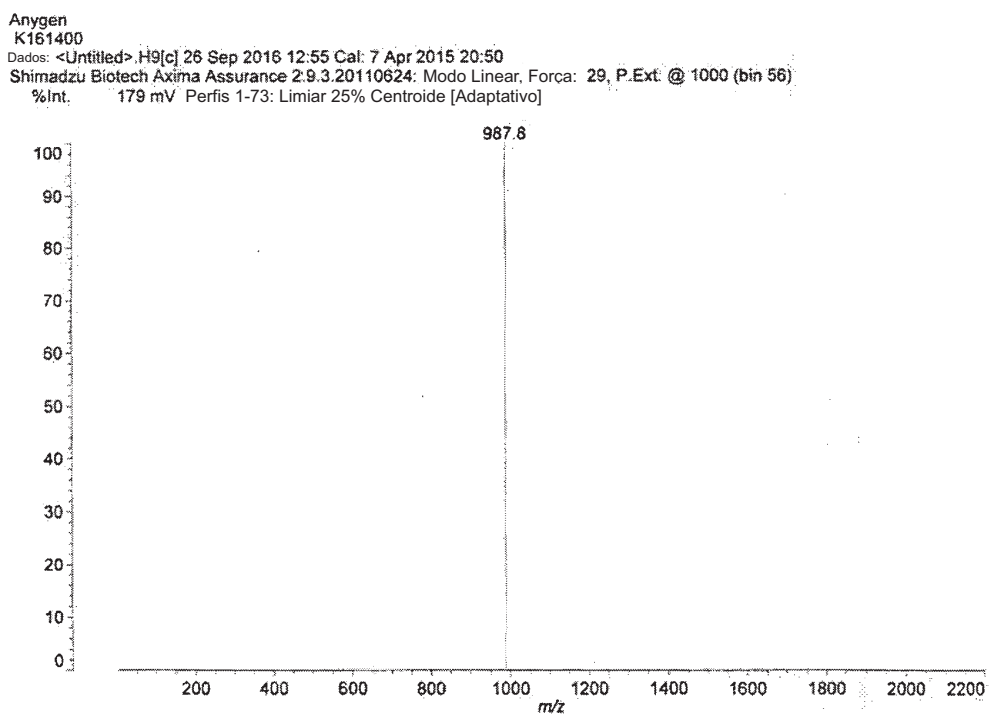


FIG. 80



75/133

FIG. 81

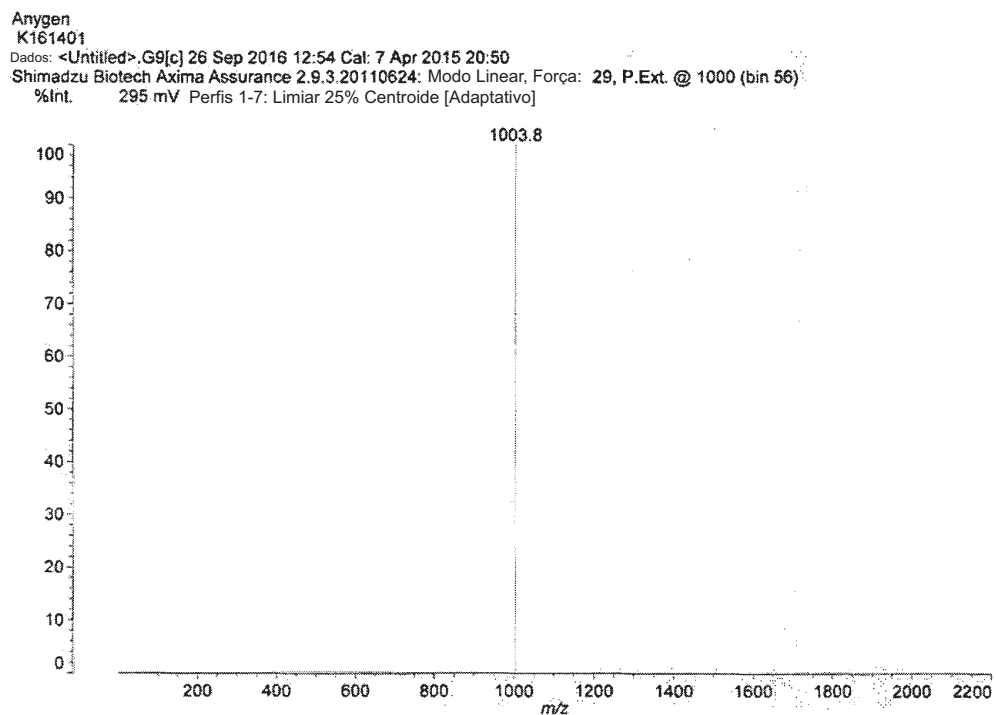
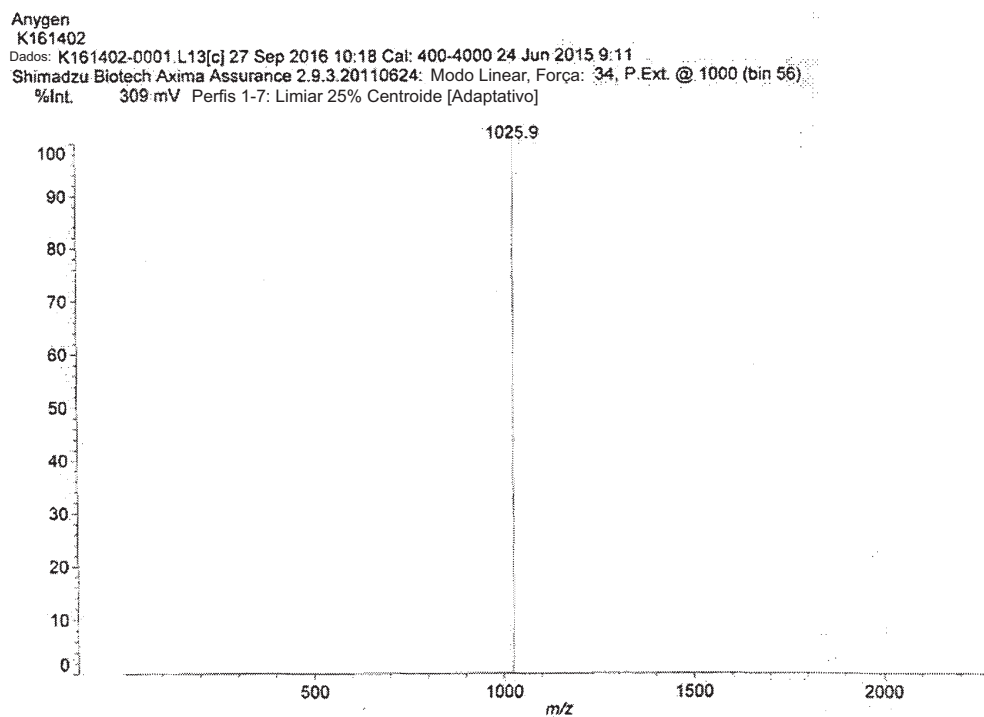


FIG. 82



76/133

FIG. 83

Anygen  
K161403  
Dados: <Untitled>.M13[c] 27 Sep 2016 10:18 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 34, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 19 mV Perfis 1-101: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

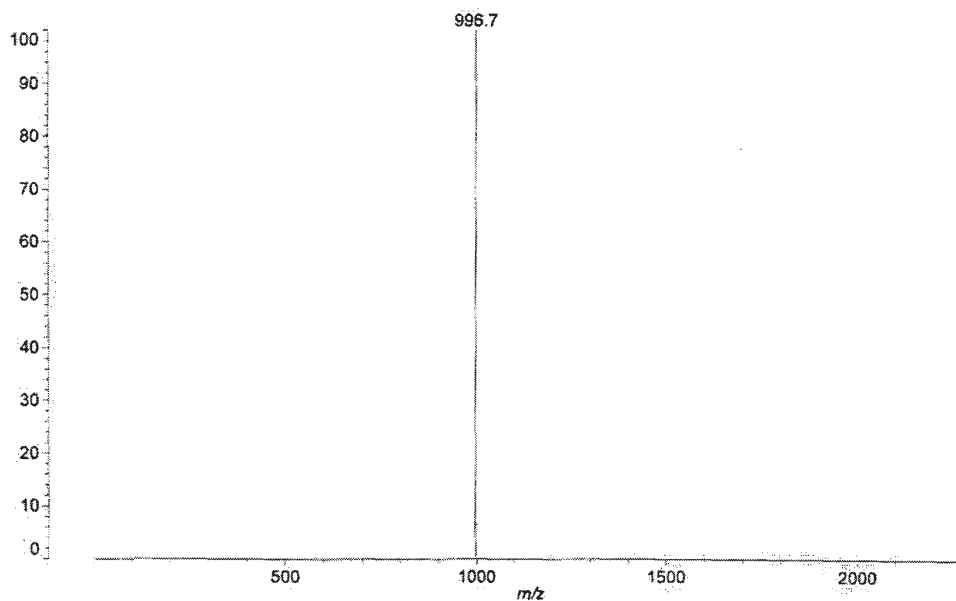
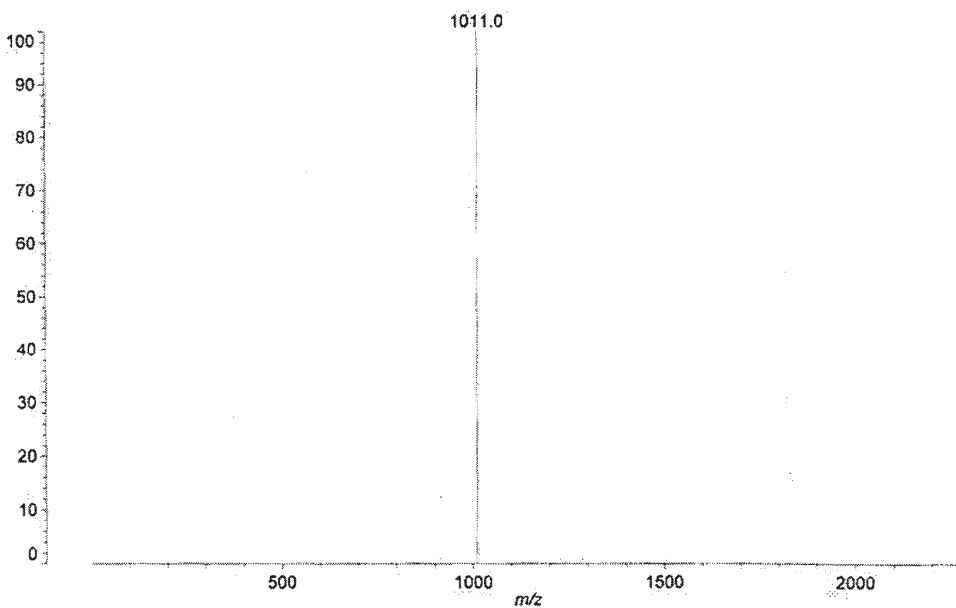


FIG. 84

Anygen  
K161404  
Dados: K161404-0001.N13[c] 27 Sep 2016 10:19 Cal: 400-4000 24 Jun 2015 9:11  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 40, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 162 mV Perfis 1-85: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



77/133

FIG. 85

Anygen  
K161405

Dados: <Untitled>.M16[c] 28 Sep 2016 13:09 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 22, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 64 mV Perfis 1-106: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

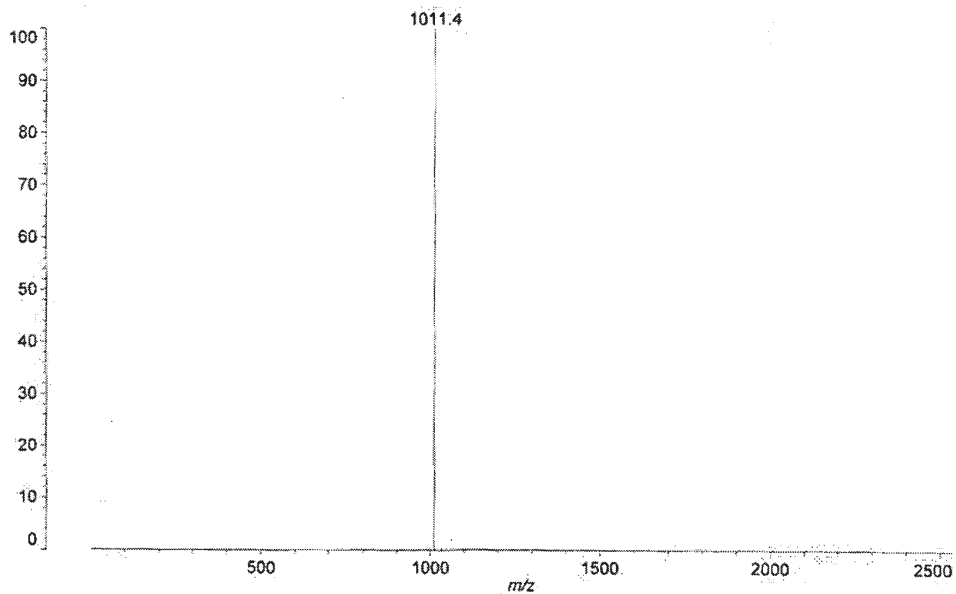


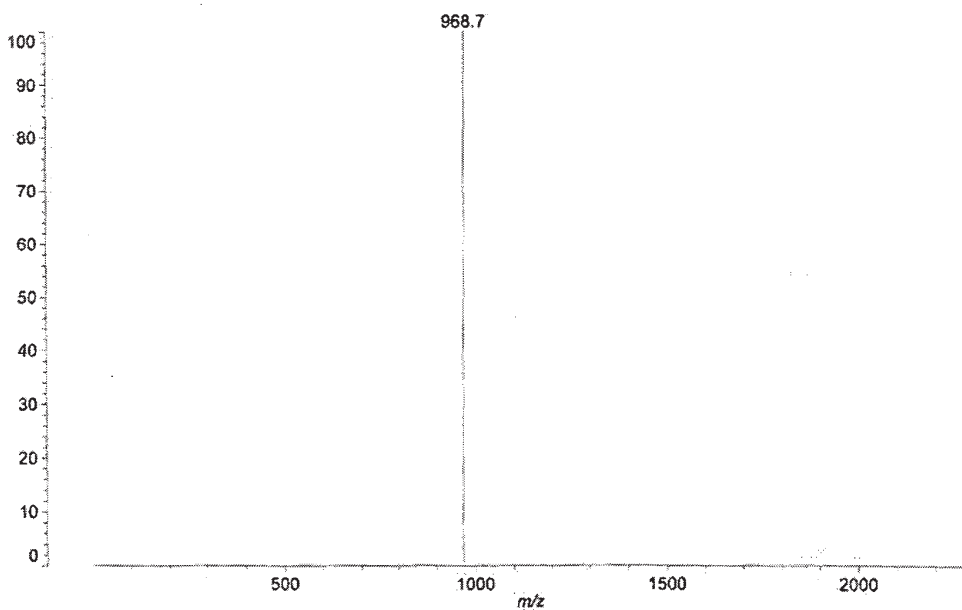
FIG. 86

Anygen  
K161406

Dados: <Untitled>.O13[c] 27 Sep 2016 10:20 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)

%Int. 25 mV Perfis 1-55: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



78/133

FIG. 87

Anygen  
K161407  
Dados: <Untitled>.P13[c] 27 Sep 2016 10:20 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 337 mV Perfis 1-132: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

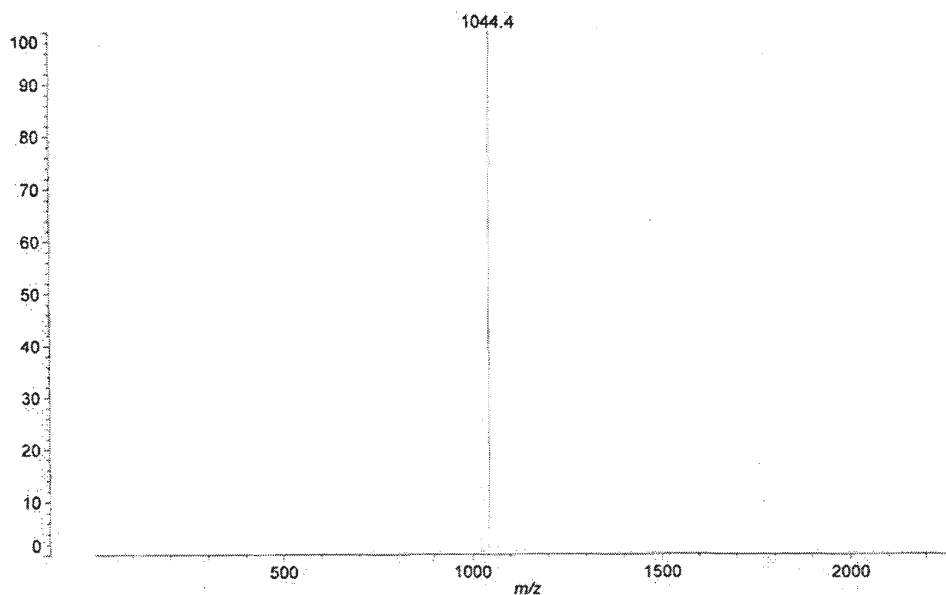
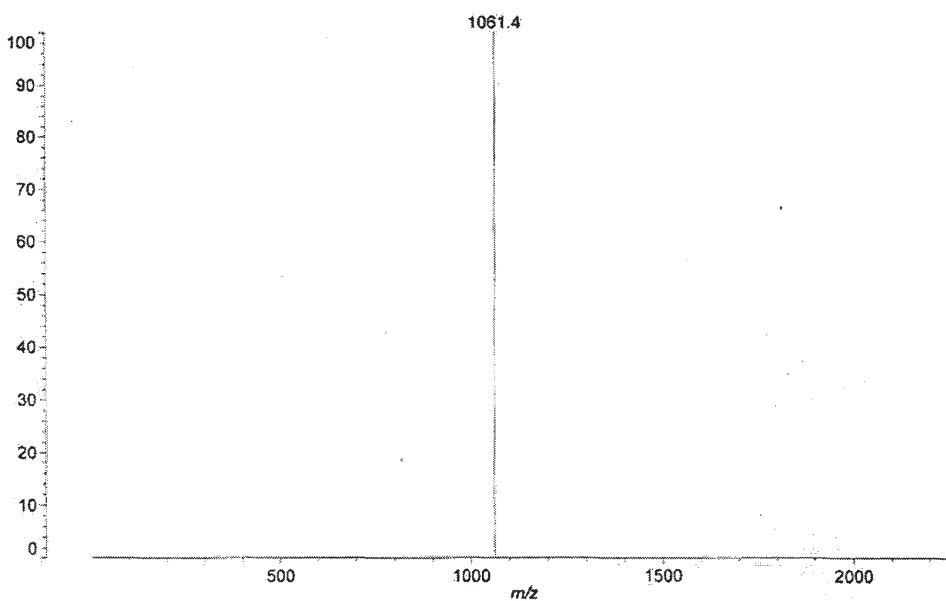


FIG. 88

Anygen  
K161408  
Dados: <Untitled>.O7[c] 26 Sep 2016 12:48 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 33, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 405 mV Perfis 1-40: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



79/133

FIG. 89

Anygen  
K161409  
Dados: <Untitled>.N7[c] 26 Sep 2016 12:48 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 33, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 432 mV Perfis 1-25: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

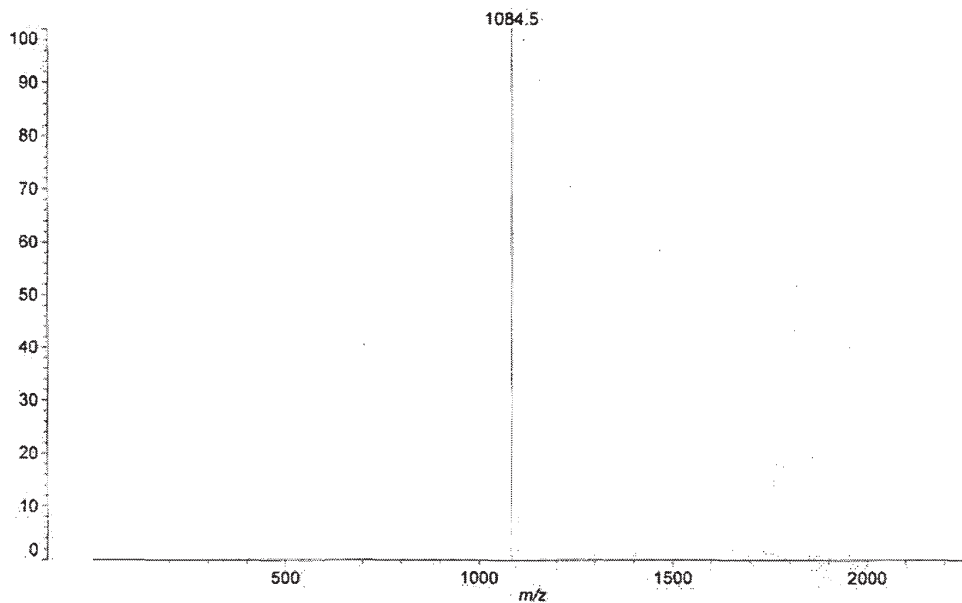


FIG. 90

Anygen  
K161410  
Dados: <Untitled>.E14[c] 27 Sep 2016 10:21 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 1132 mV Perfis 1-9: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

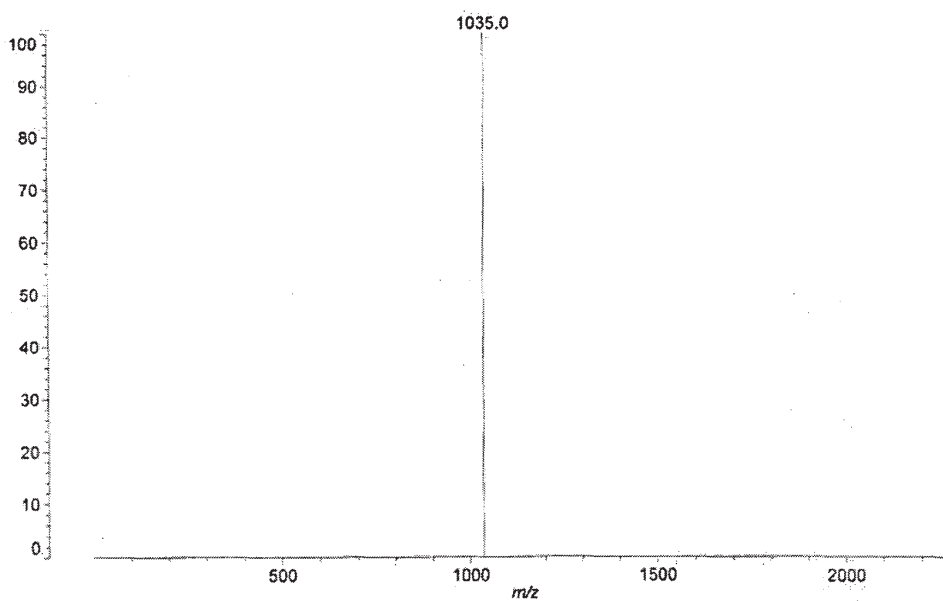


FIG. 91

Anygen  
K161411  
Dados: <Untitled>.F14[c] 27 Sep 2016 10:22 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 45 mV Perfis 1-64: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

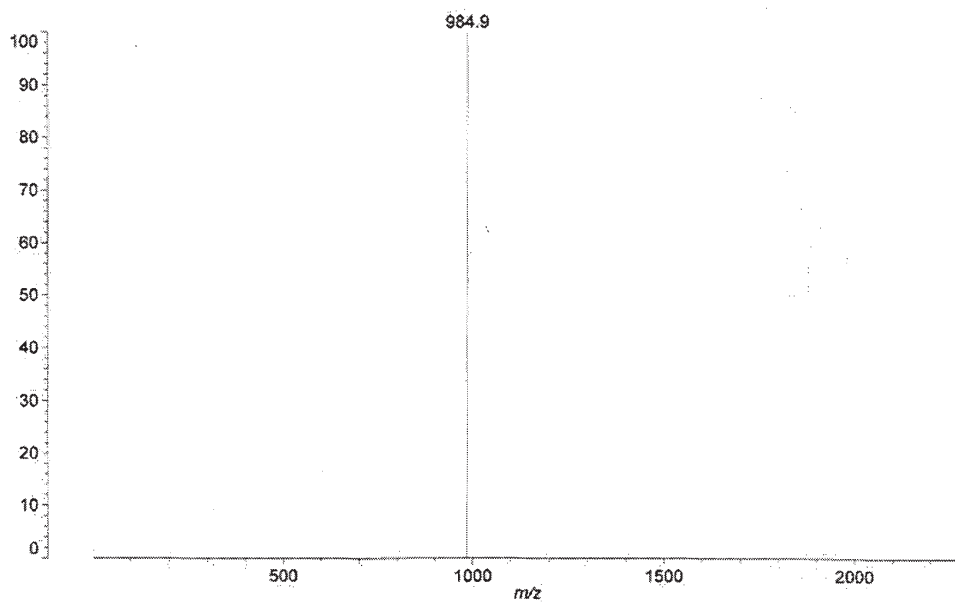
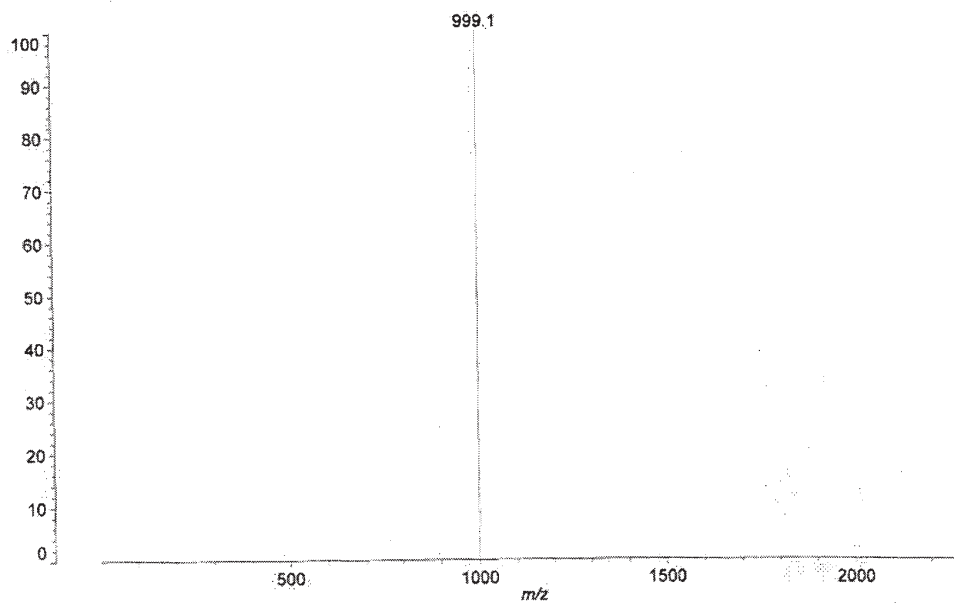


FIG. 92

Anygen  
K161412  
Dados: <Untitled>.G14[c] 27 Sep 2016 10:22 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 37, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 134 mV Perfis 1-71: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



81/133

FIG. 93

Anygen  
K161413  
Dados: <Untitled>.I21[c] 13 Oct 2016 14:40 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 35, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 33 mV Perfis 1-46: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

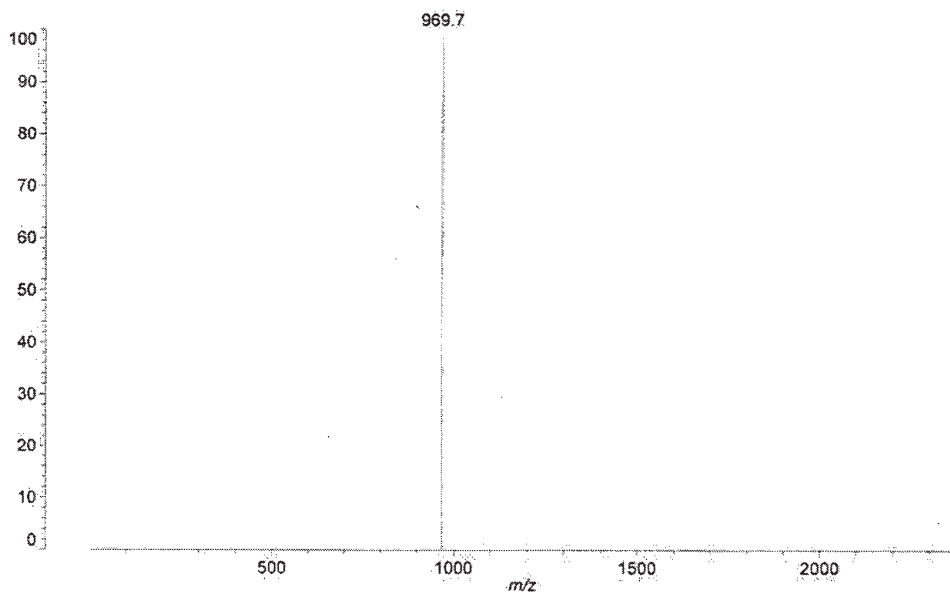
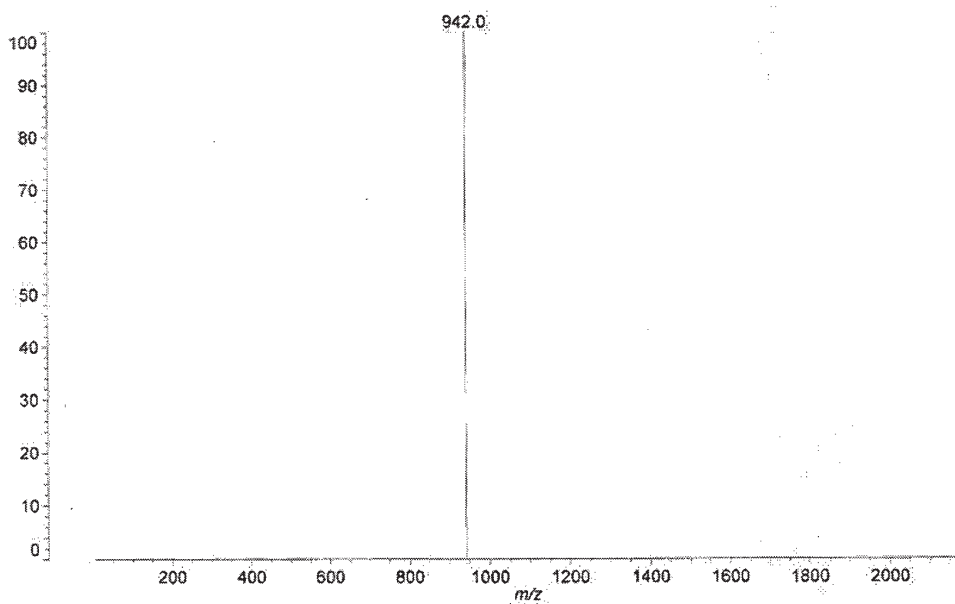


FIG. 94

Anygen  
K161414  
Dados: <Untitled>.M18[c] 27 Oct 2016 14:10 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 37, Blanked, P.Ext. @ 2000 (bin 64)  
%Int. 11 mV Perfis 1-27: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



82/133

FIG. 95

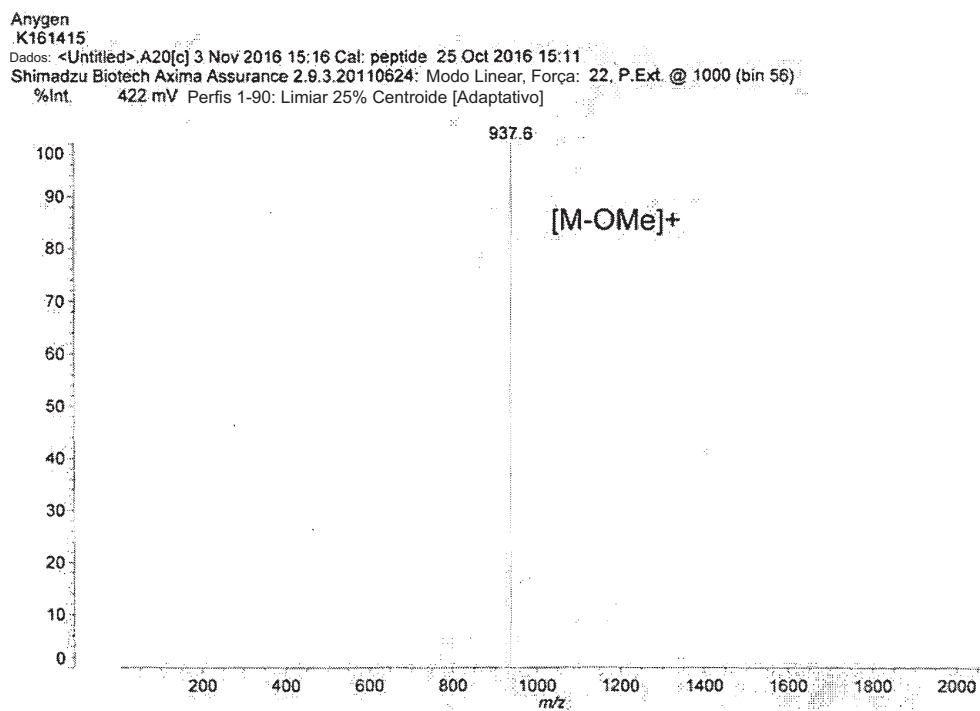


FIG. 96

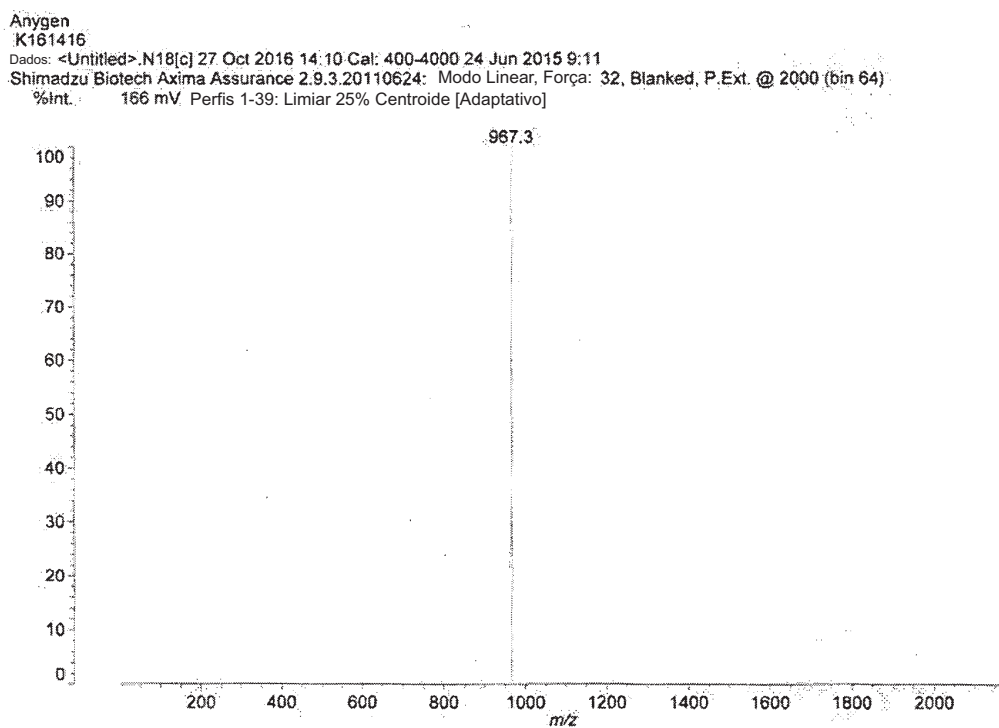


FIG. 97

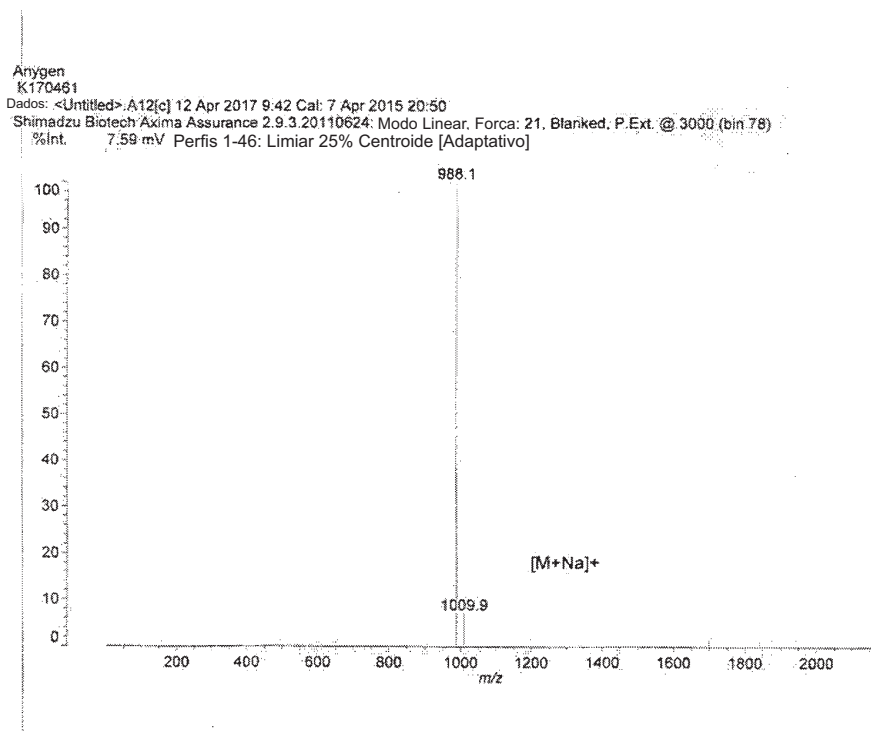
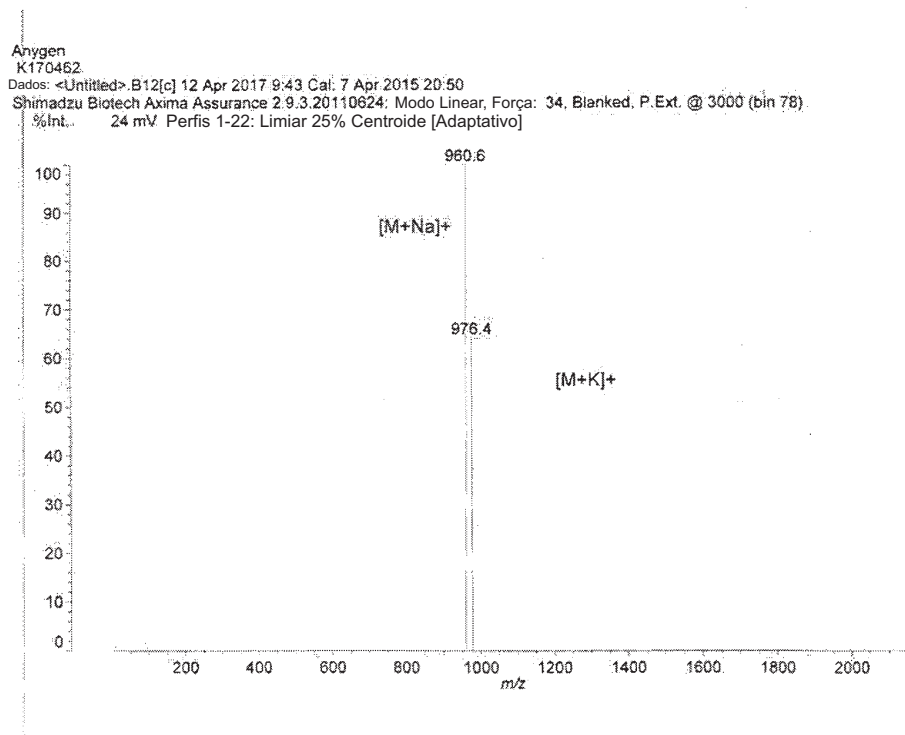


FIG. 98



84/133

FIG. 99

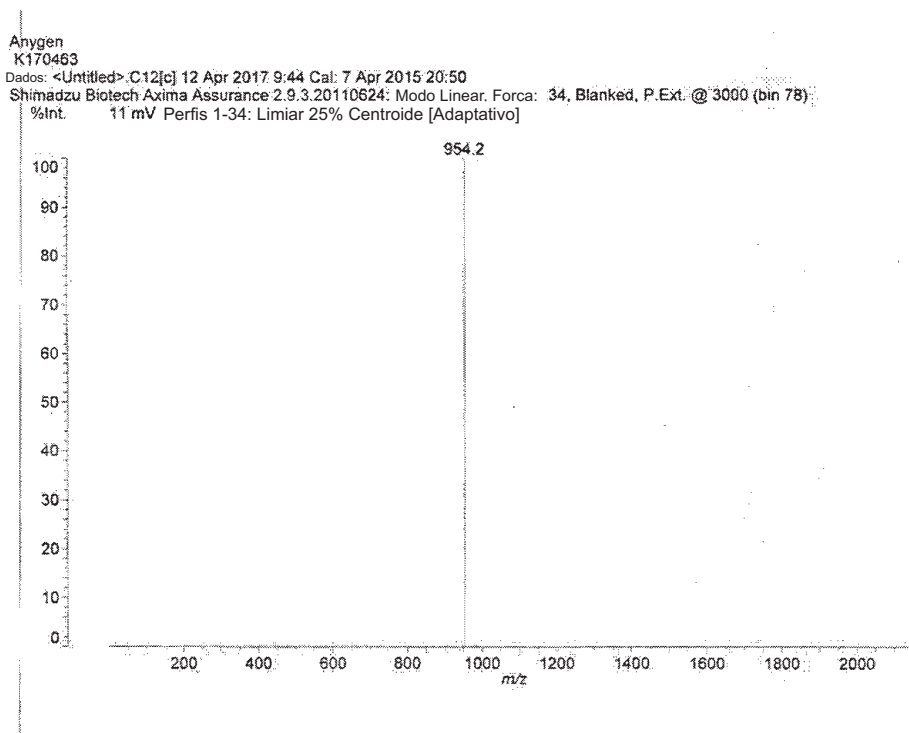


FIG. 100

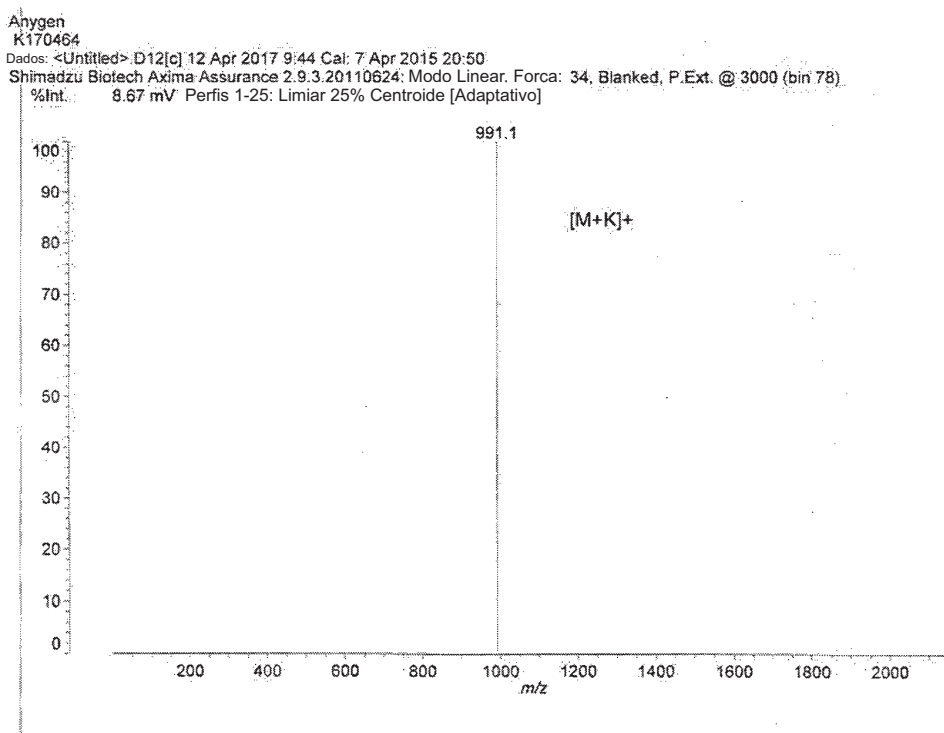


FIG. 101

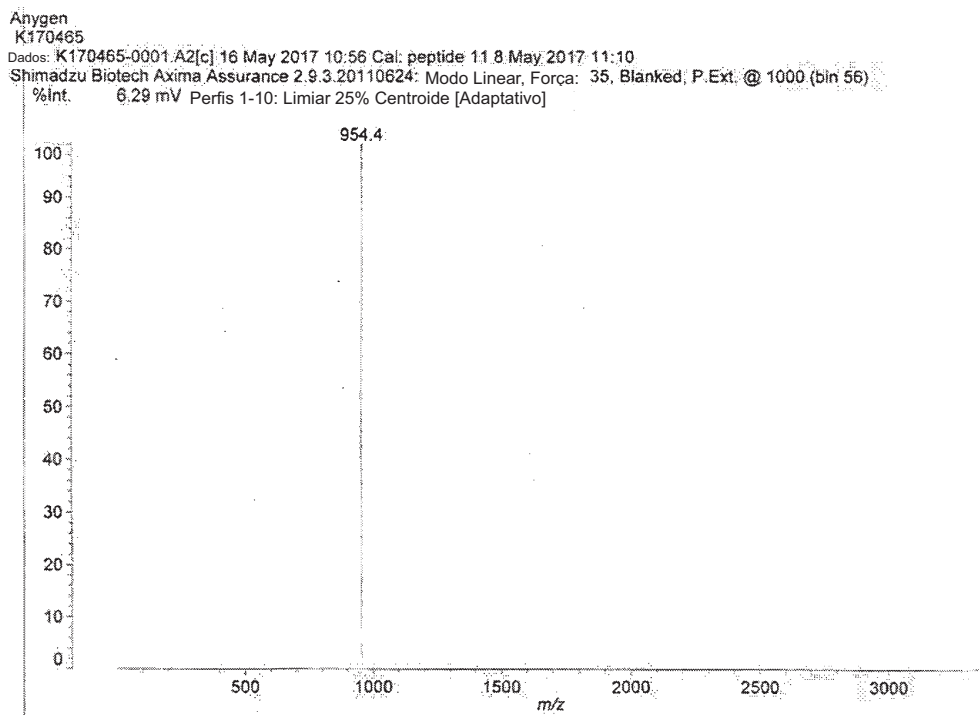


FIG. 102

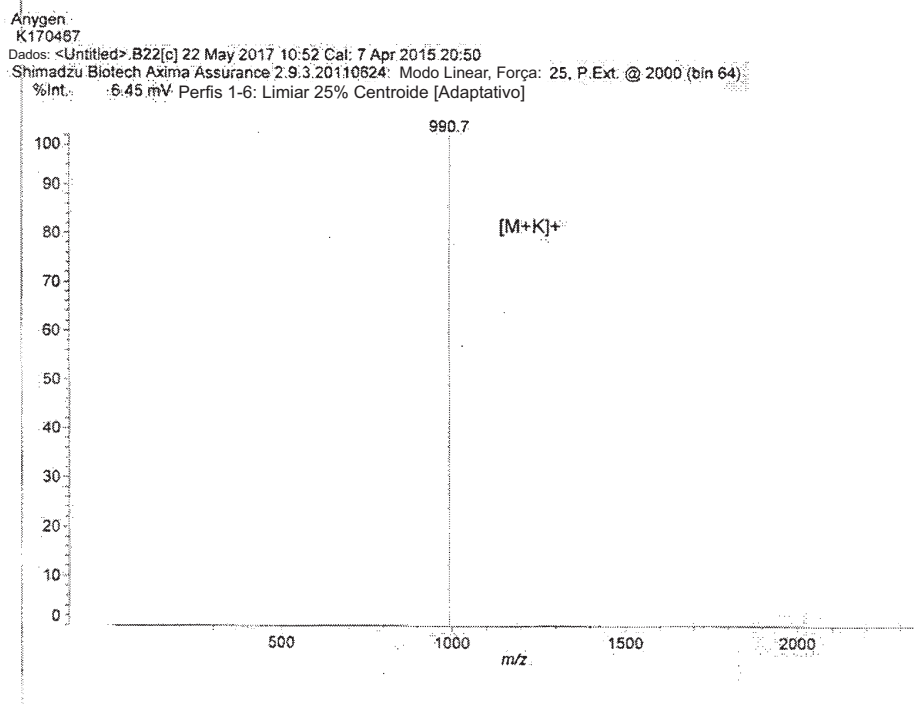


FIG. 103

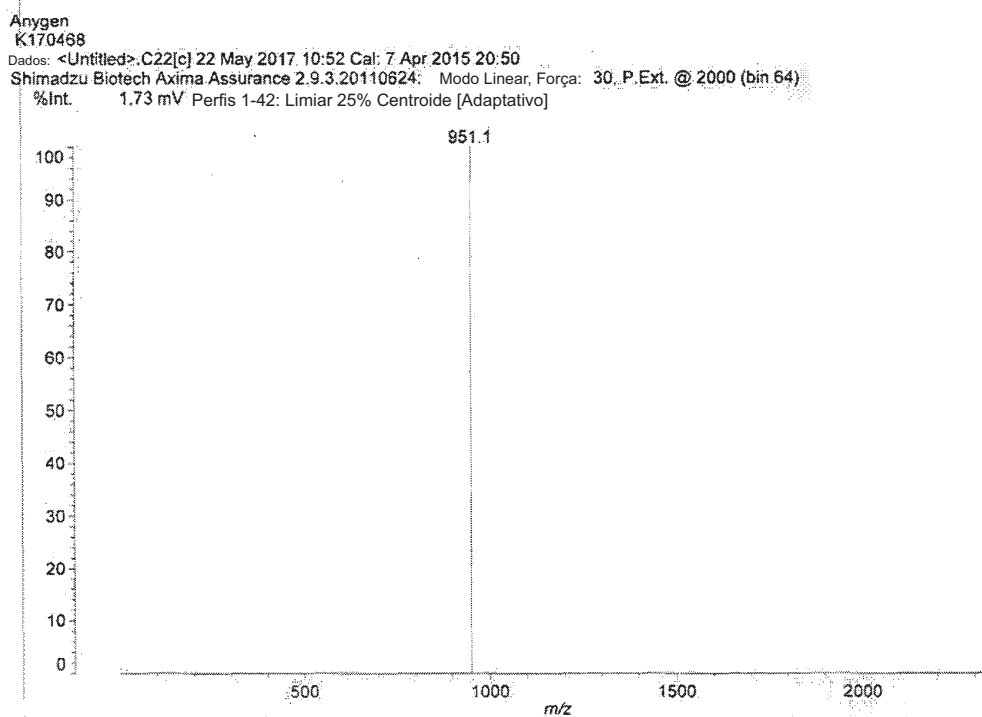
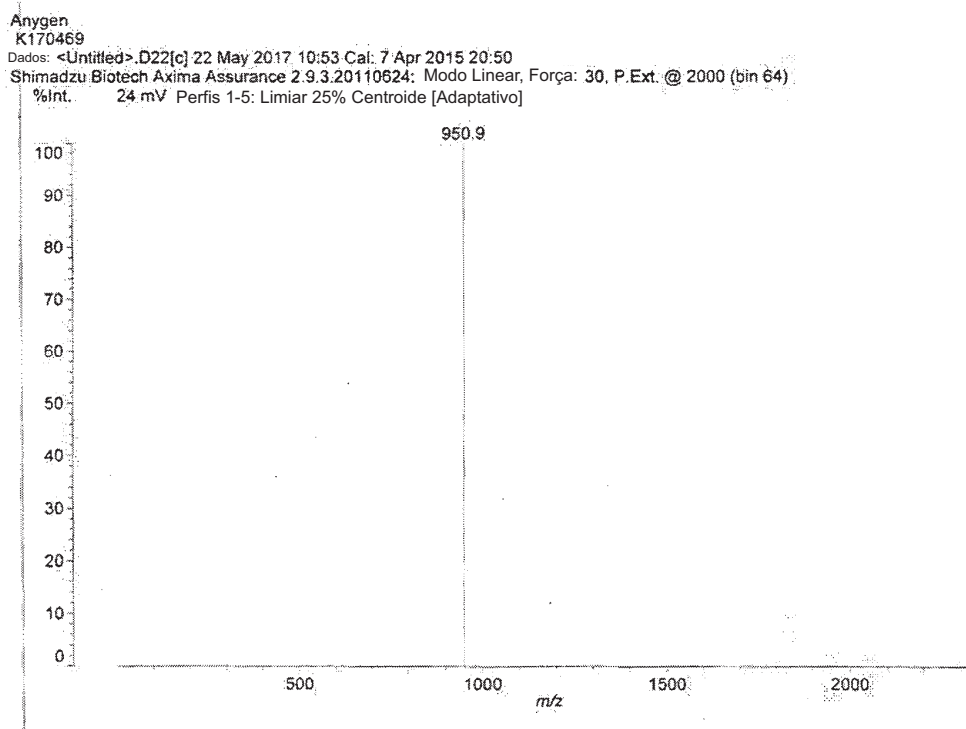


FIG. 104



87/133

FIG. 105

Anygen  
K170470  
Dados: <Untitled>.F12[c] 12 Apr 2017 9:46 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 26, Blanked, P.Ext. @ 3000 (bin 78)  
%Int. 44 mV Perfis 1-22: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

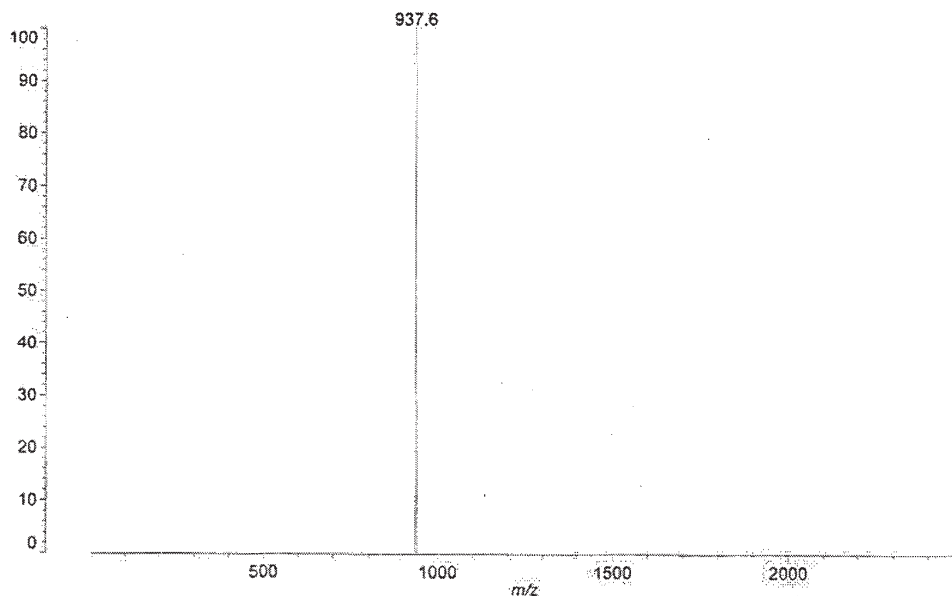
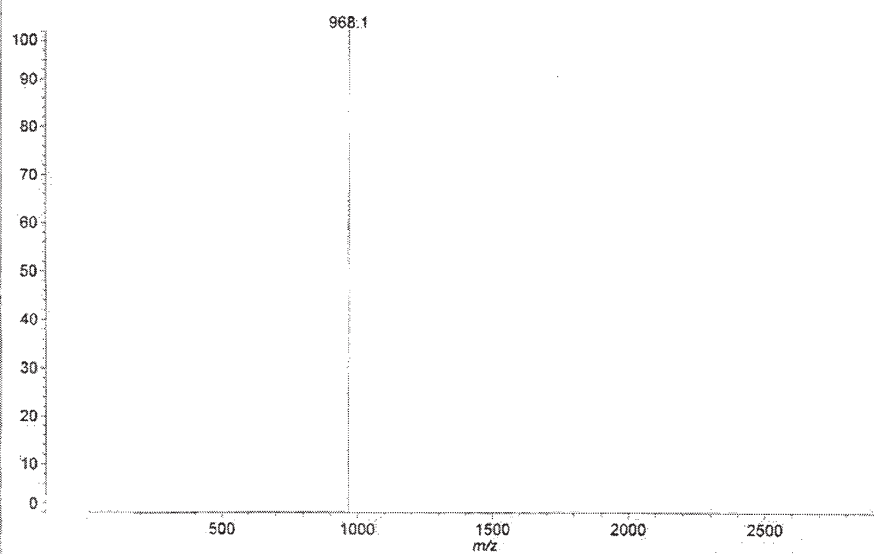


FIG. 106

Anygen  
K170471  
Dados: <Untitled>.J17[c] 28 Jun 2017 12:42 Cal: 7 Apr 2015 20:50  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 31, P.Ext. @ 1000 (bin 56)  
%Int. 514 mV Perfis 1-61: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



88/133

FIG. 107

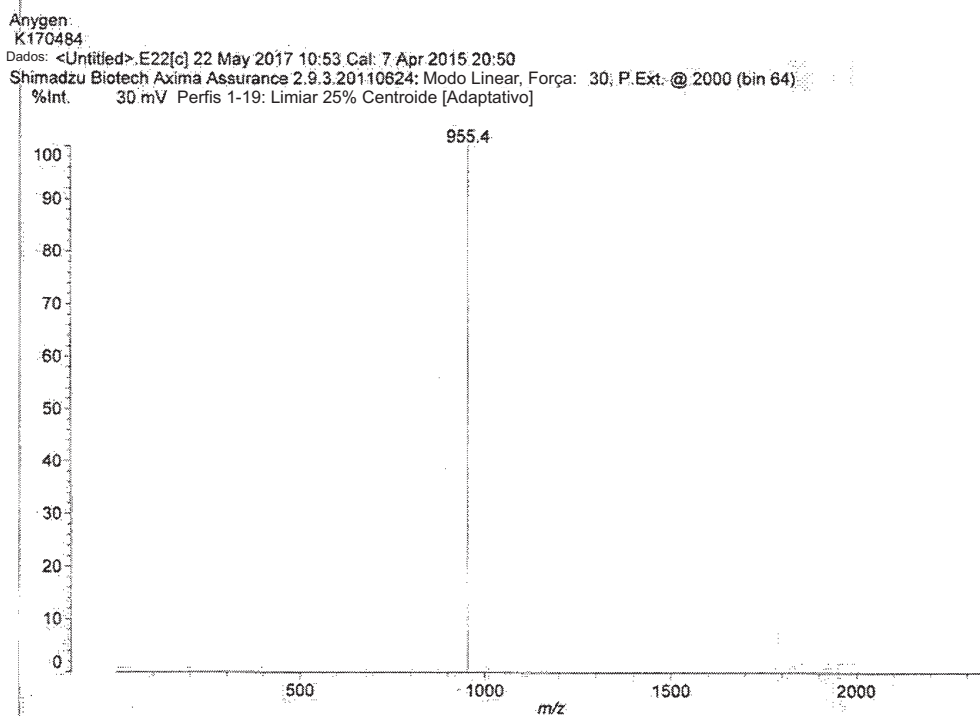


FIG. 108

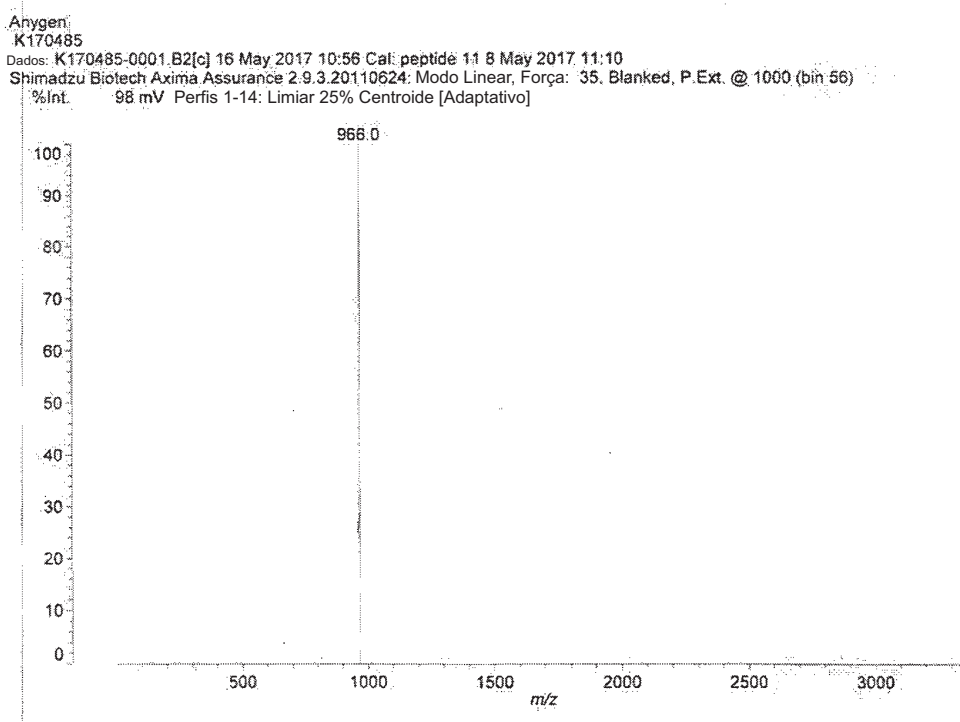


FIG. 109

Anygen  
K170466  
Dados: K170466-0001.P12[c] 12 Apr 2017 10:08 Cal: peptide 11 10 Apr 2017 11:17  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 23, Blanked, P.Ext. @ 3000 (bin 78)  
%Int. 145 mV Perfis 1-96: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

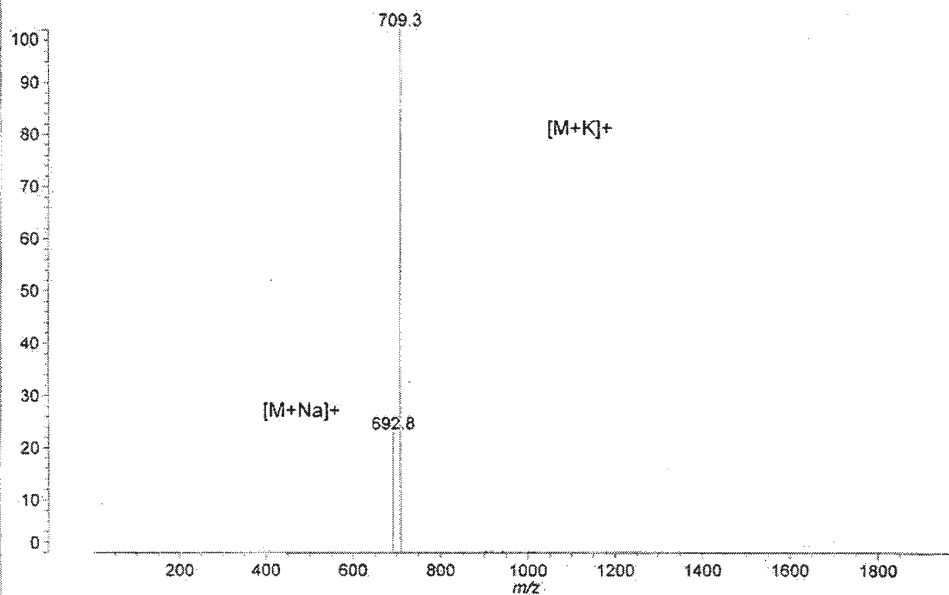
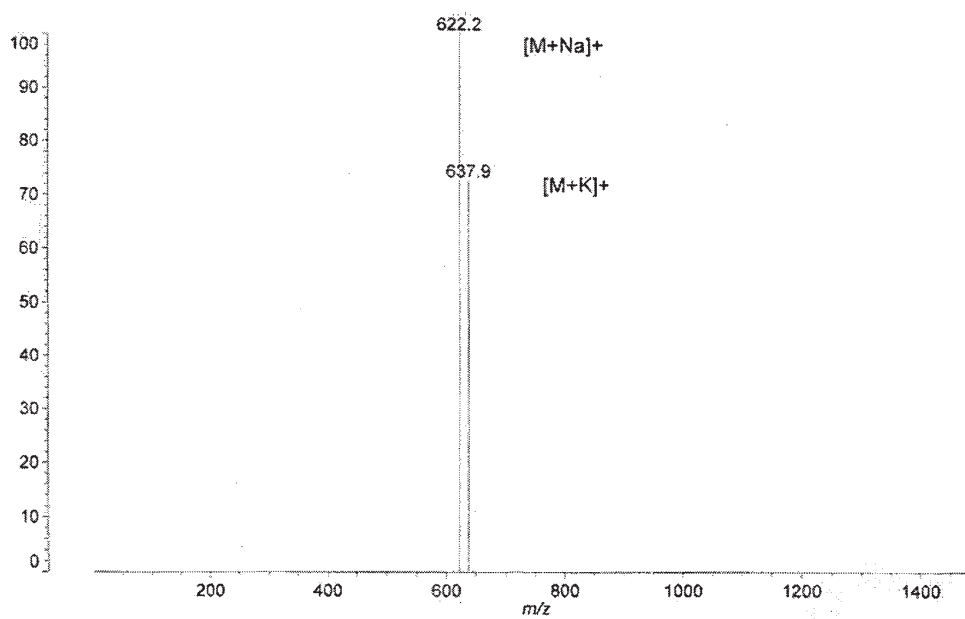


FIG. 110

Anygen  
K170698  
Dados: <Untitled>.K21[c] 22 May 2017 14:42 Cal: peptide 11 8 May 2017 11:10  
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 37, P.Ext. @ 3000 (bin 78)  
%Int. 14 mV Perfis 1-23: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



90/133

FIG. 111

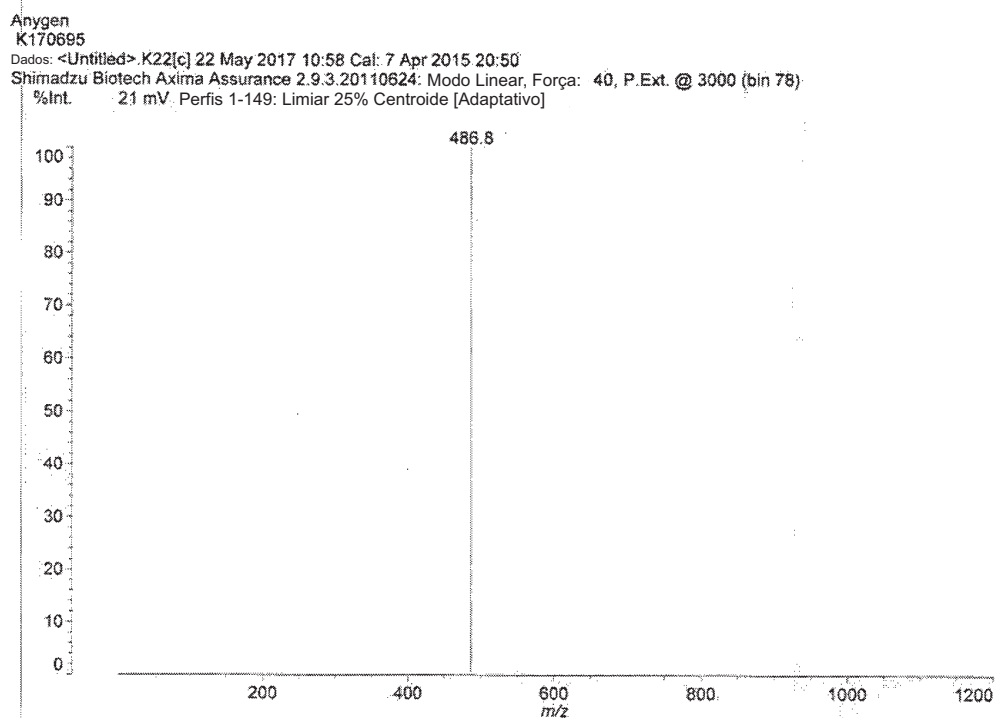


FIG. 112

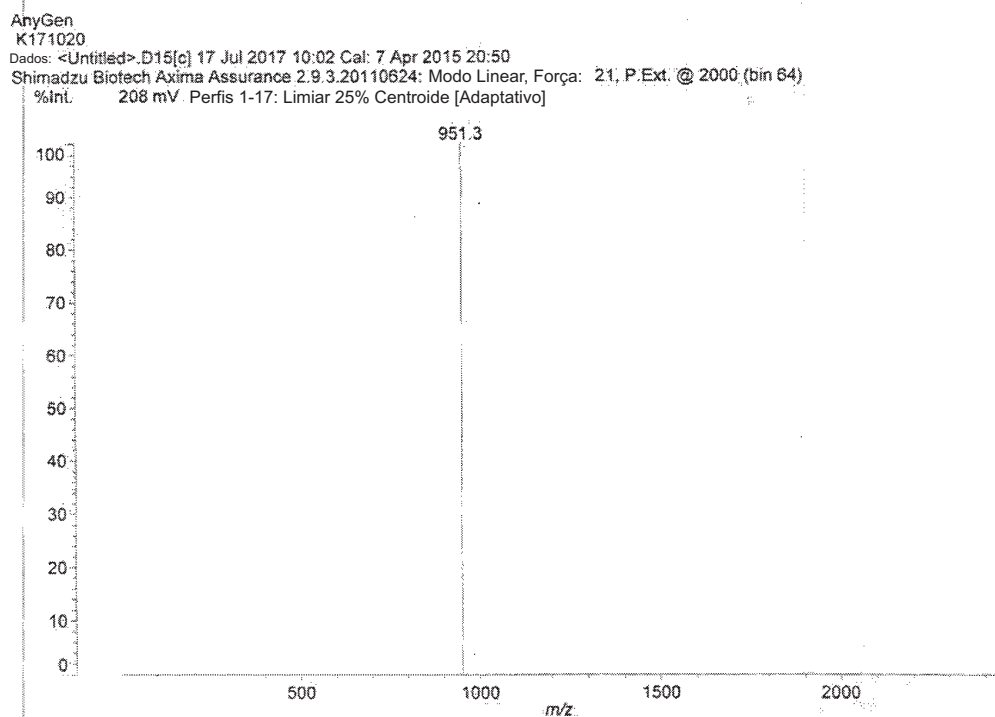


FIG. 113

AnyGén  
K171021

Dados: &lt;Untitled&gt;.E15[c] 17 Jul 2017 10:02 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 21, P.Ext. @ 2000 (bin 64)

%Int. 56 mV Perfis 1-12: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

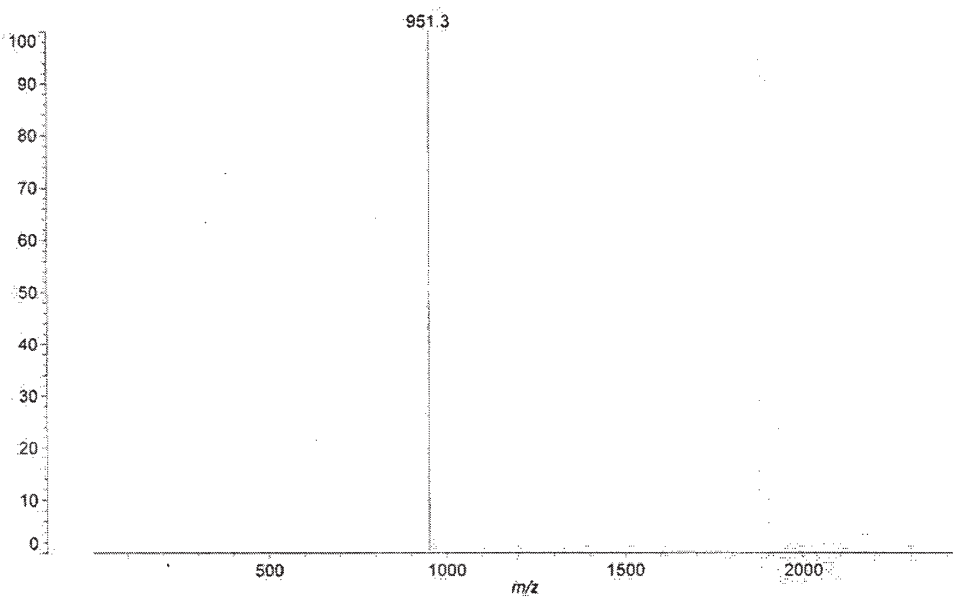


FIG. 114

ANYGEN  
K171849

Dados: &lt;Untitled&gt;.J15[c] 13 Nov 2017 12:42 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 27, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 42 mV Perfis 1-10: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

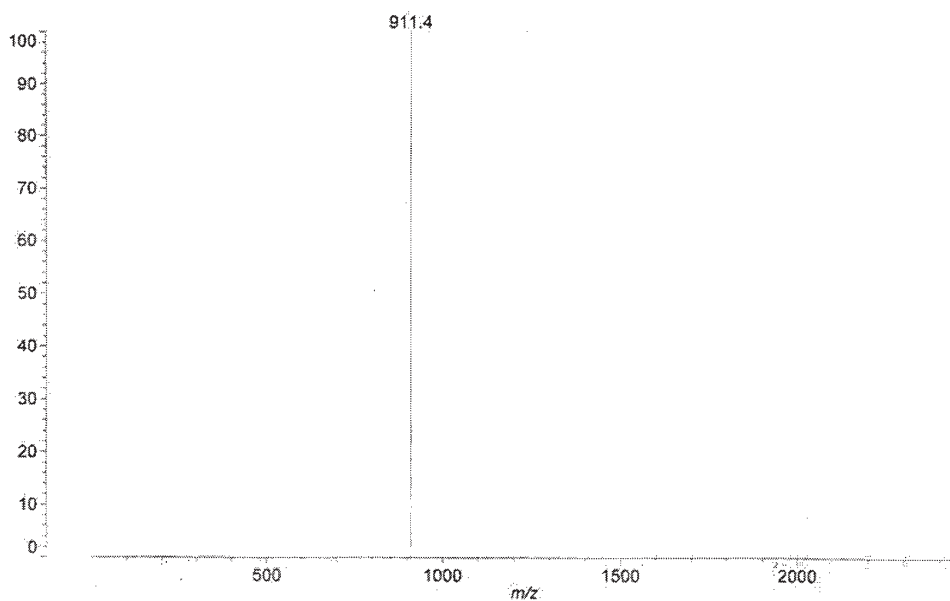


FIG. 115

ANYGEN  
K171850

Dados: &lt;Untitled&gt;.K15[c] 13 Nov 2017 12:43 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 27, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 64 mV Perfis 1-23: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

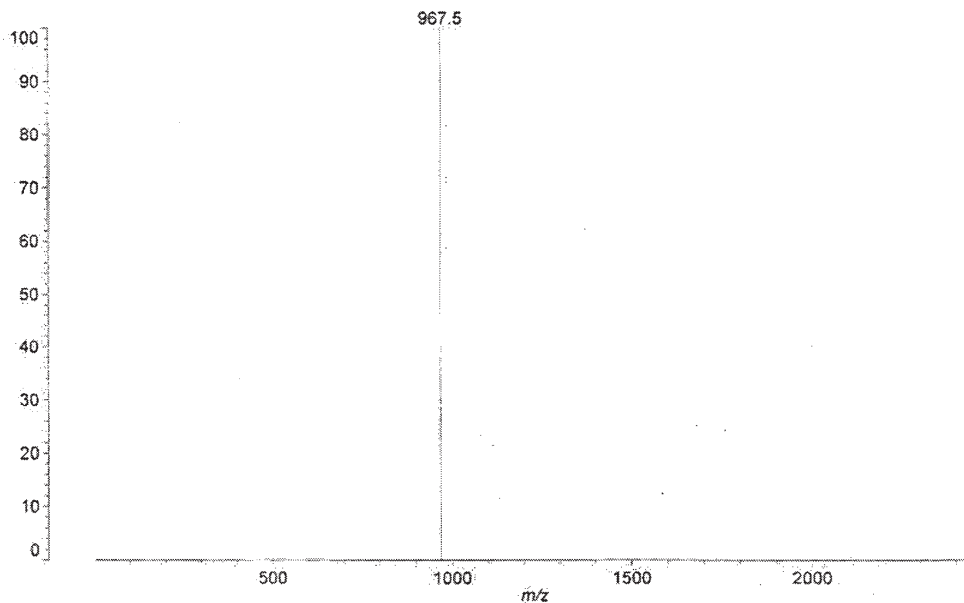


FIG. 116

ANYGEN  
K171851

Dados: &lt;Untitled&gt;.L15[c] 13 Nov 2017 12:43 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int. 330 mV Perfis 1-10: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

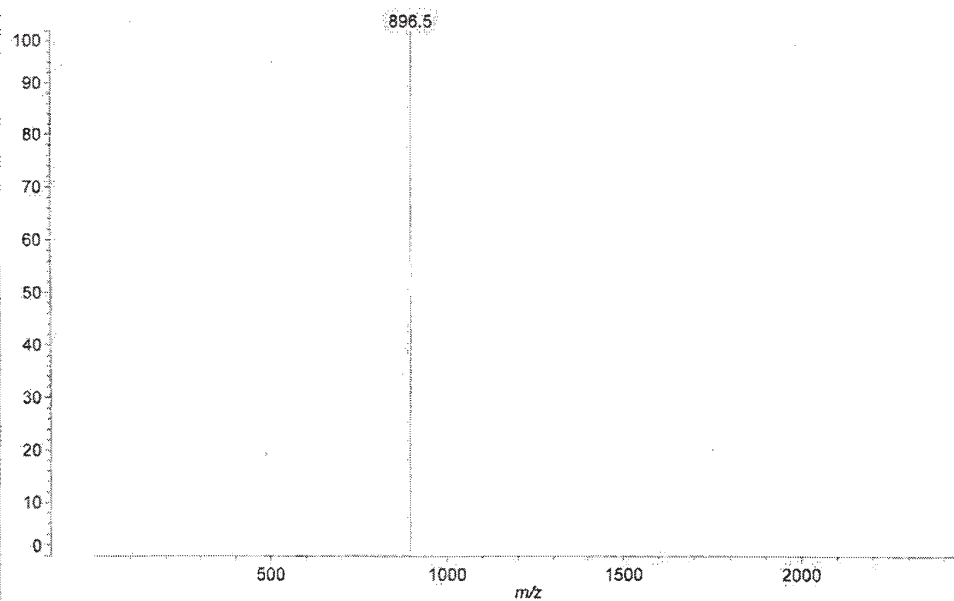


FIG. 117

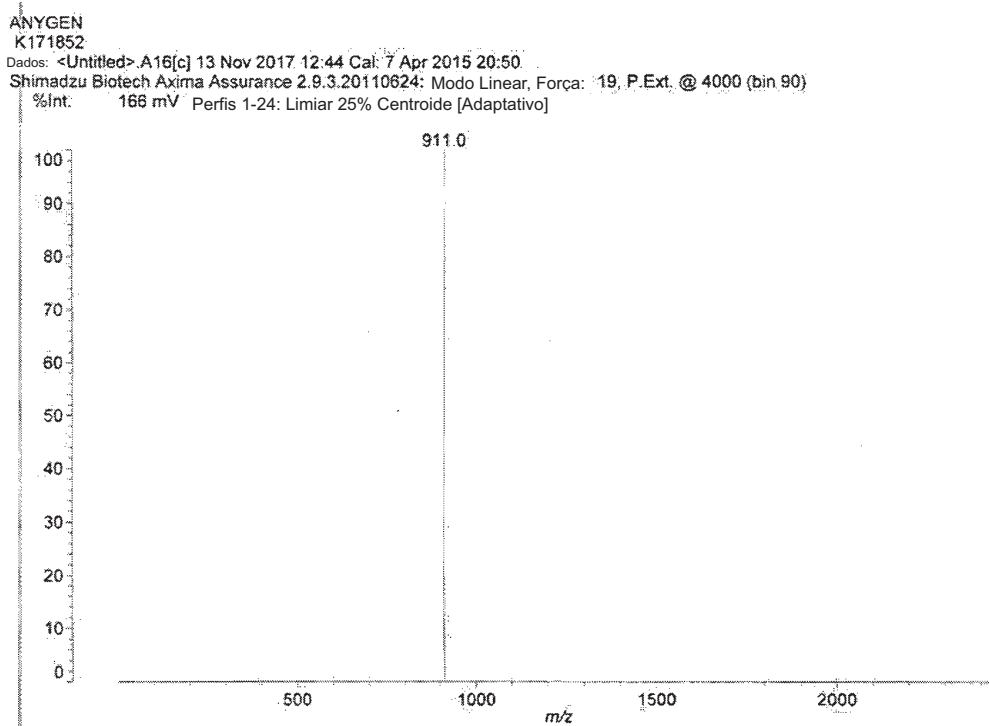


FIG. 118

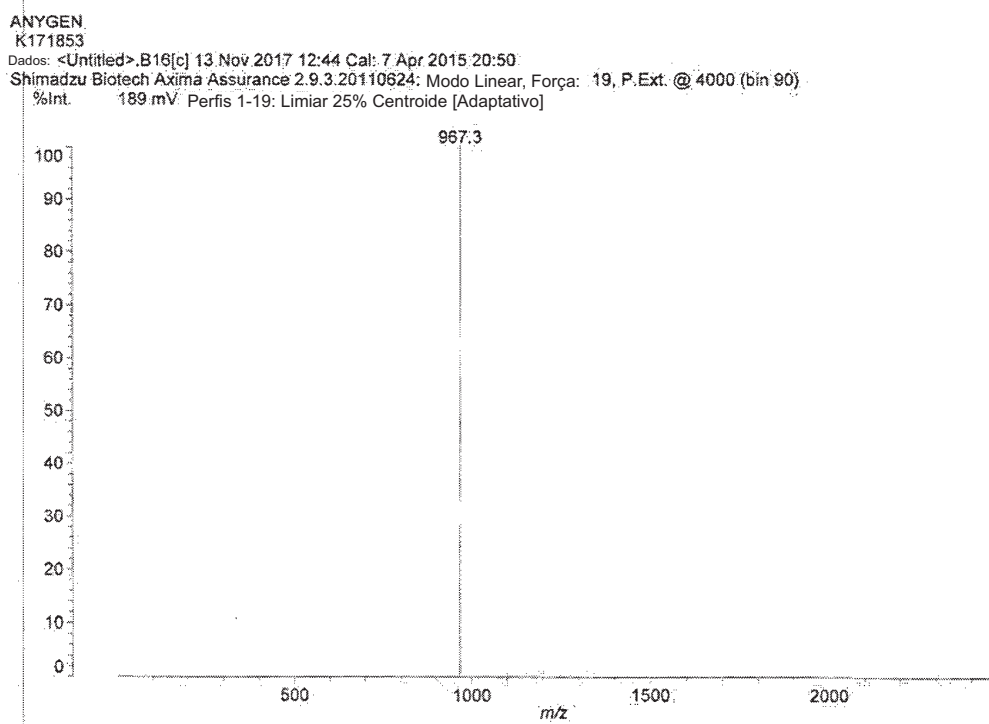


FIG. 119

ANYGEN  
K171854

Dados: &lt;Untitled&gt;.C16[c] 13 Nov 2017 12:44 Cal: 7 Apr 2015 20:50

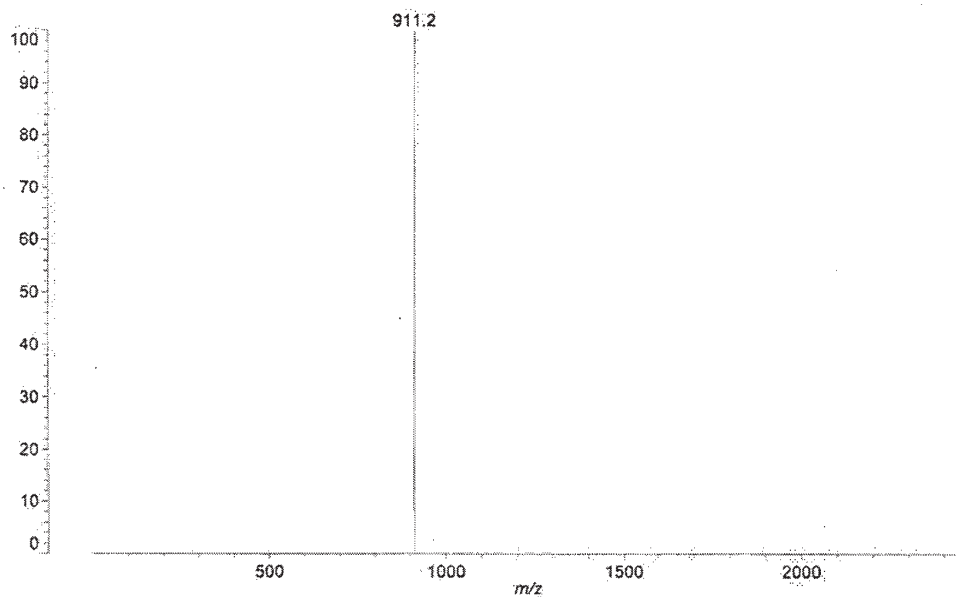
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)  
%Int. 580 mV Perfis 1-17: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

FIG. 120

ANYGEN  
K171855

Dados: &lt;Untitled&gt;.D16[c] 13 Nov 2017 12:45 Cal: 7 Apr 2015 20:50

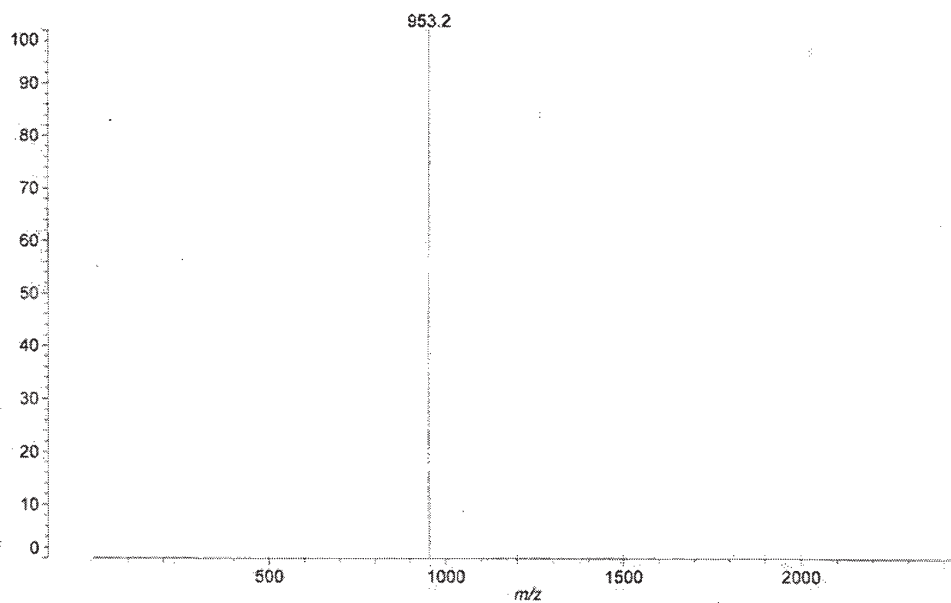
Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 19, P.Ext. @ 4000 (bin 90)  
%Int. 108 mV Perfis 1-8: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

FIG. 121

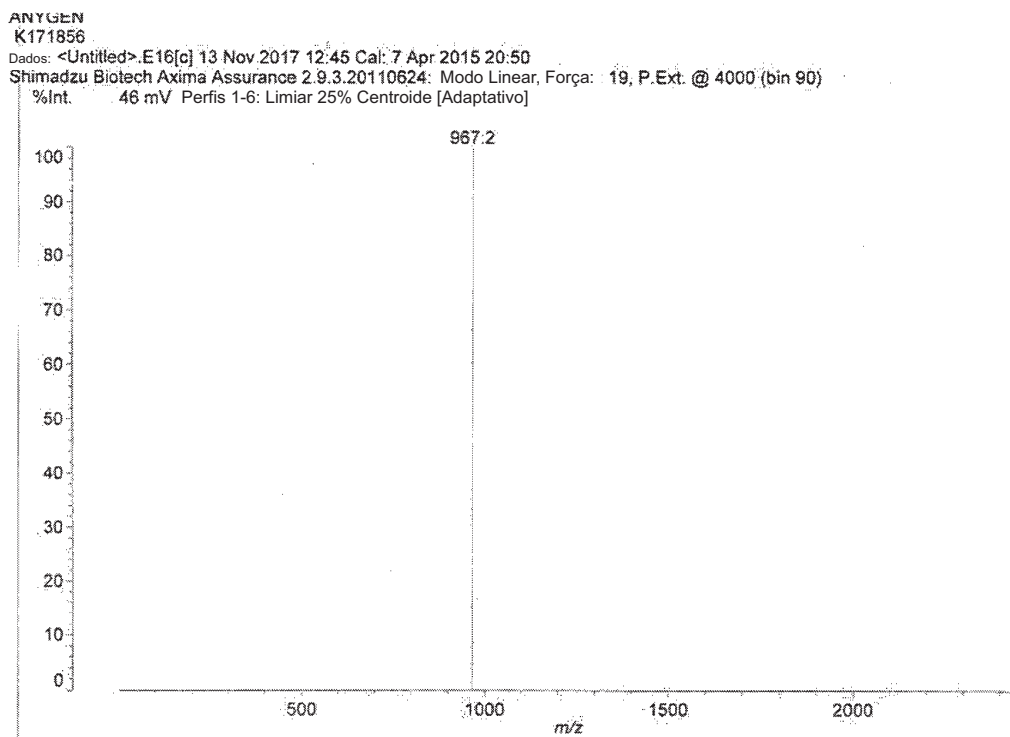


FIG. 122

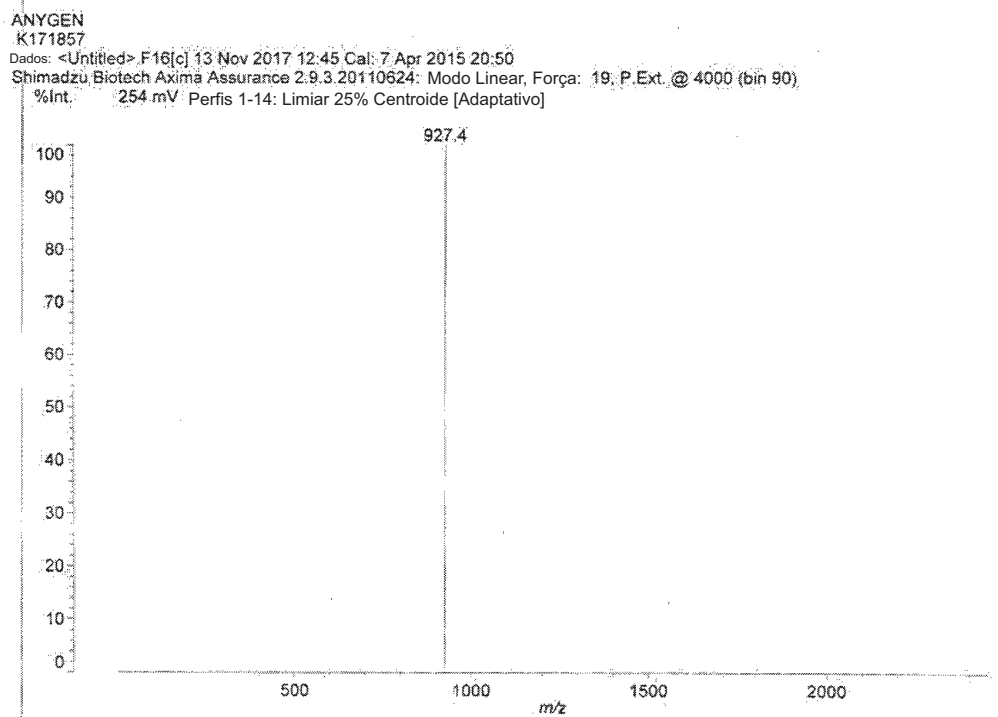


FIG. 123

ANYGEN  
K171858

Dados: &lt;Untitled&gt; G16[c] 13 Nov 2017 12:46 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624 Modo Linear, Força: : 19, P.Ext: @ 4000 (bin 90)

%Int: 245 mV Perfis 1-21: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

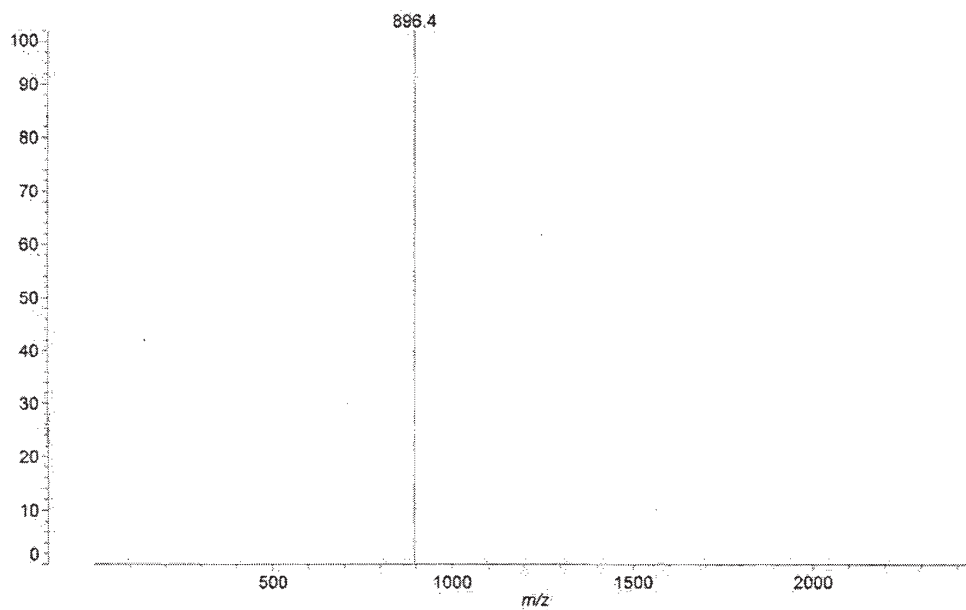


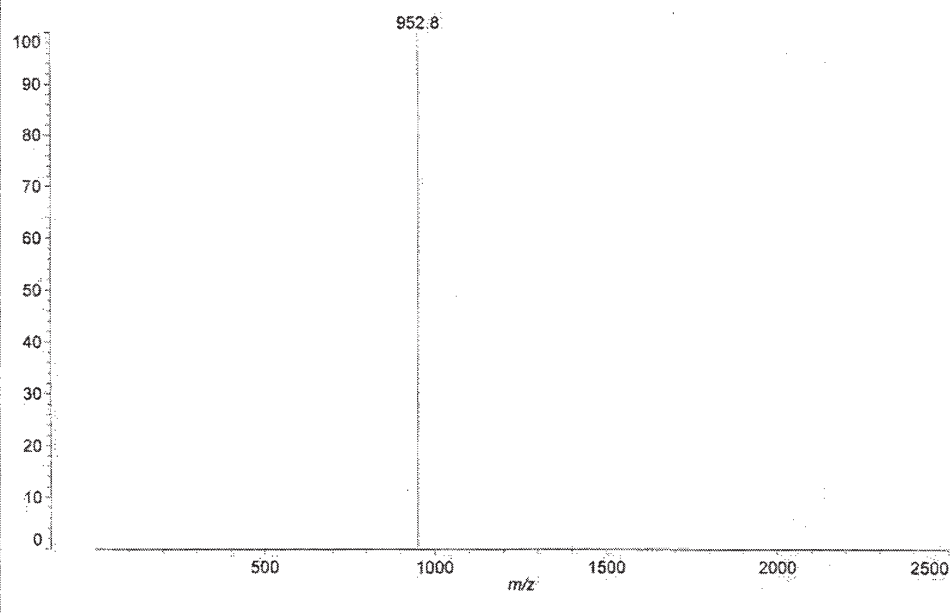
FIG. 124

ANYGEN  
K171869

Dados: &lt;Untitled&gt; A20[c] 13 Dec 2017 13:34 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624 Modo Linear, Força: : 19, P.Ext: @ 4000 (bin 90)

%Int: 91 mV Perfis 1-8: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



97/133

FIG. 125

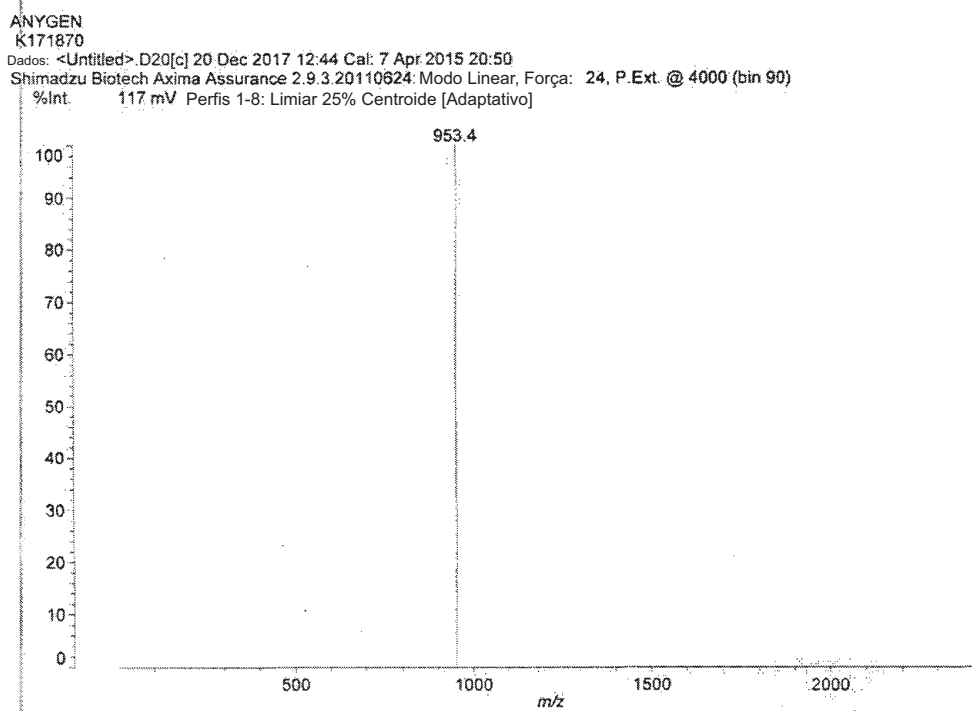
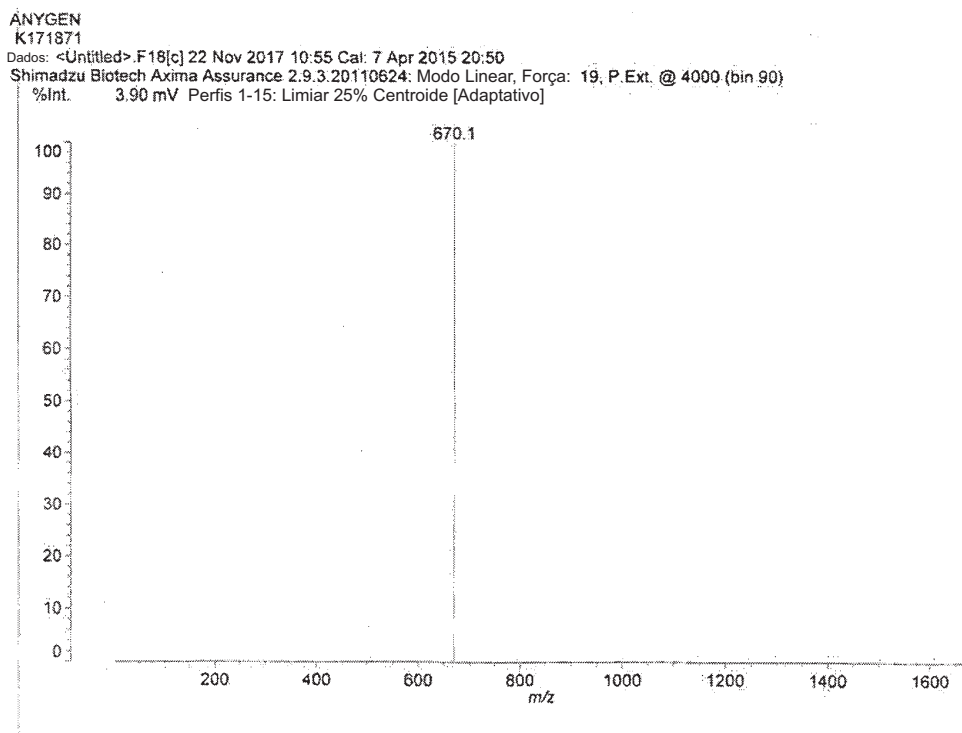


FIG. 126



98/133

FIG. 127

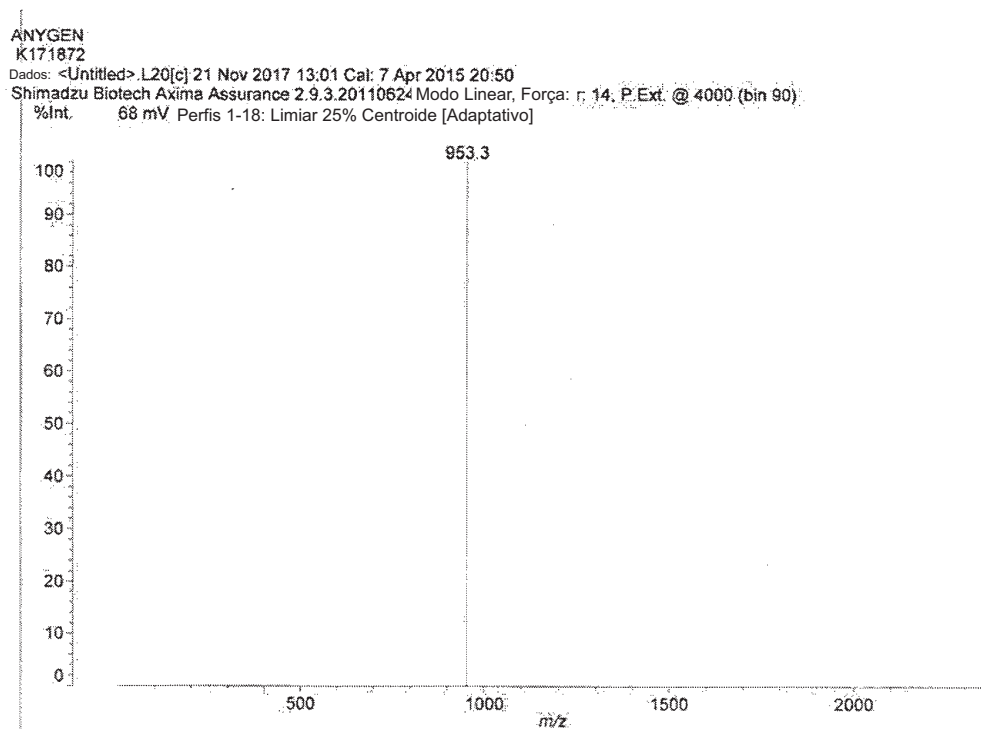
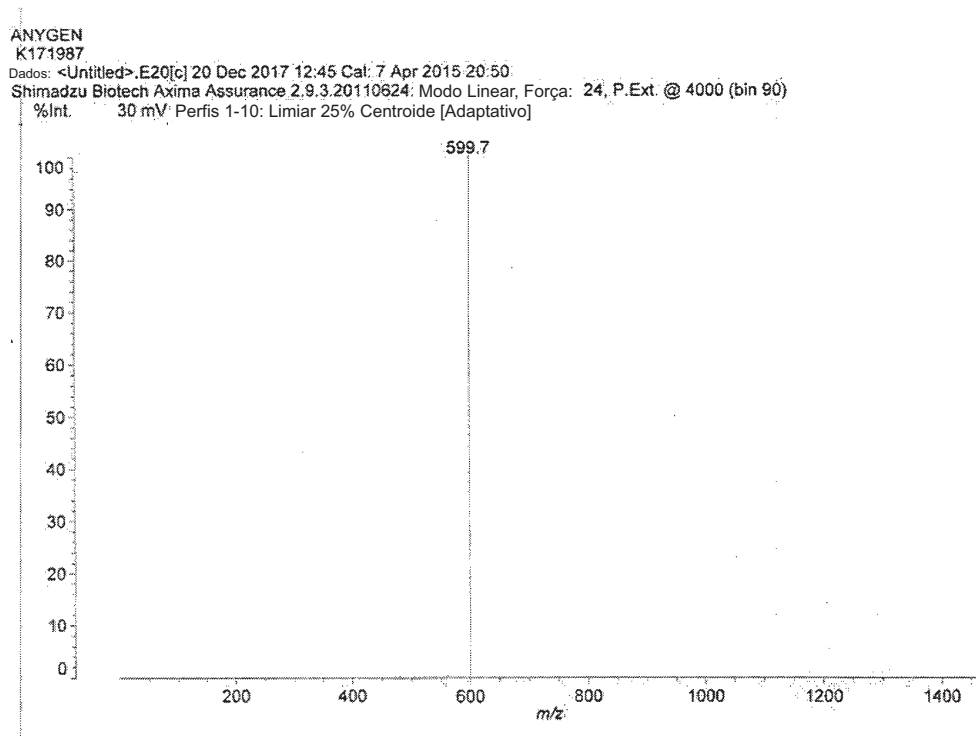


FIG. 128



99/133

FIG. 129

ANYGEN  
K171989

Dados: <Untitled>.J21[c] 4 Dec 2017 12:47 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear, Força: 30, P.Ext. @ 4000 (bin 90)

%Int: 54 mV Perfis 1-11: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]

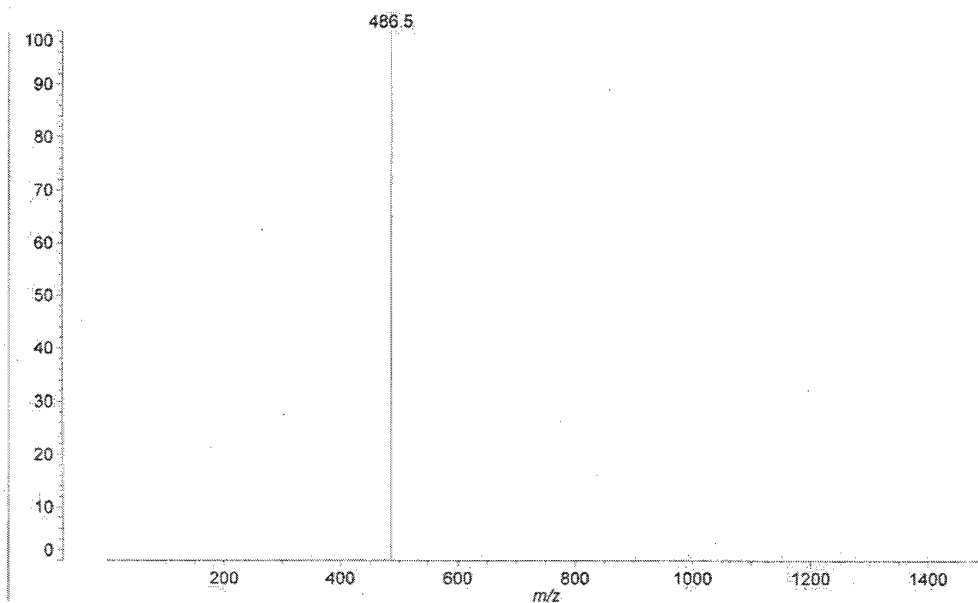


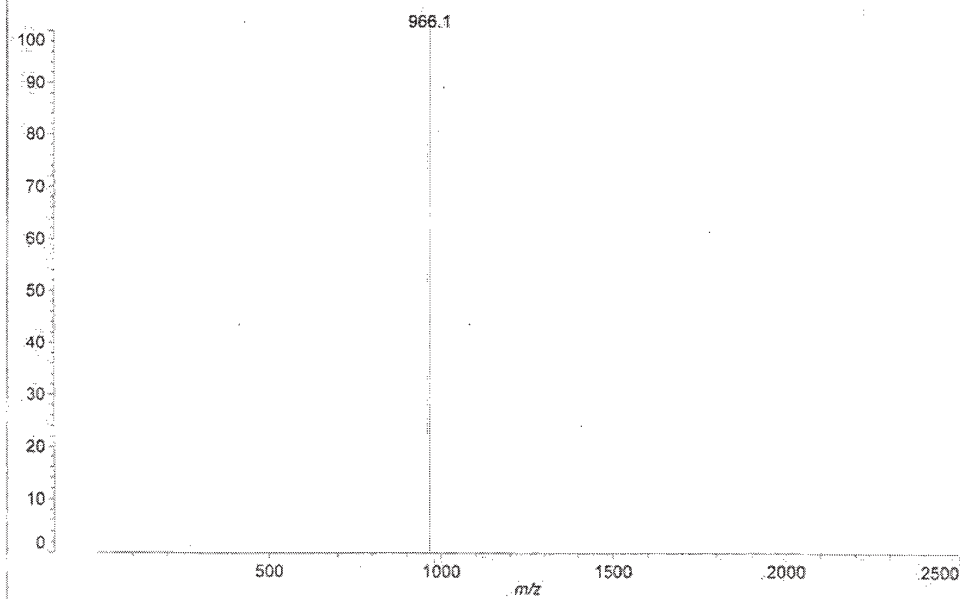
FIG. 130

K180115

Dados: <Untitled>.E1[c] 8 Feb 2018 13:39 Cal: 7 Apr 2015 20:50

Shimadzu Biotech Axima Assurance 2.9.3.20110624: Modo Linear\_neg, Força: 40, P.Ext. @ 8000 (bin 128)

%Int: 208 mV Perfis 1-14: Limiar 25% Centroide [Adaptativo]



100/133

FIG. 131

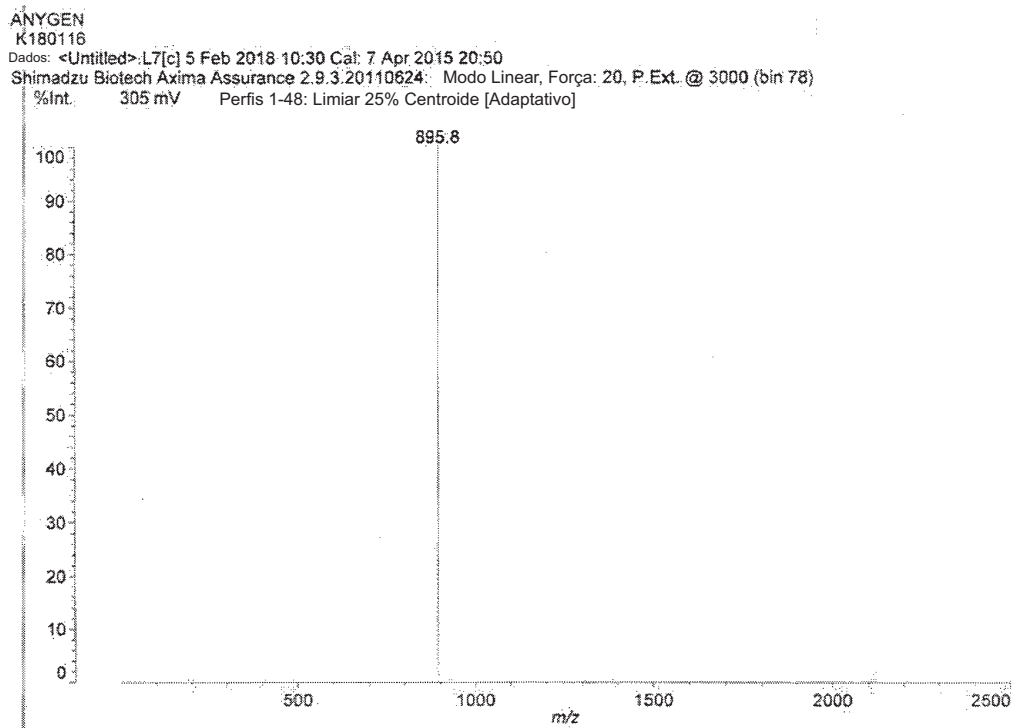


FIG. 132

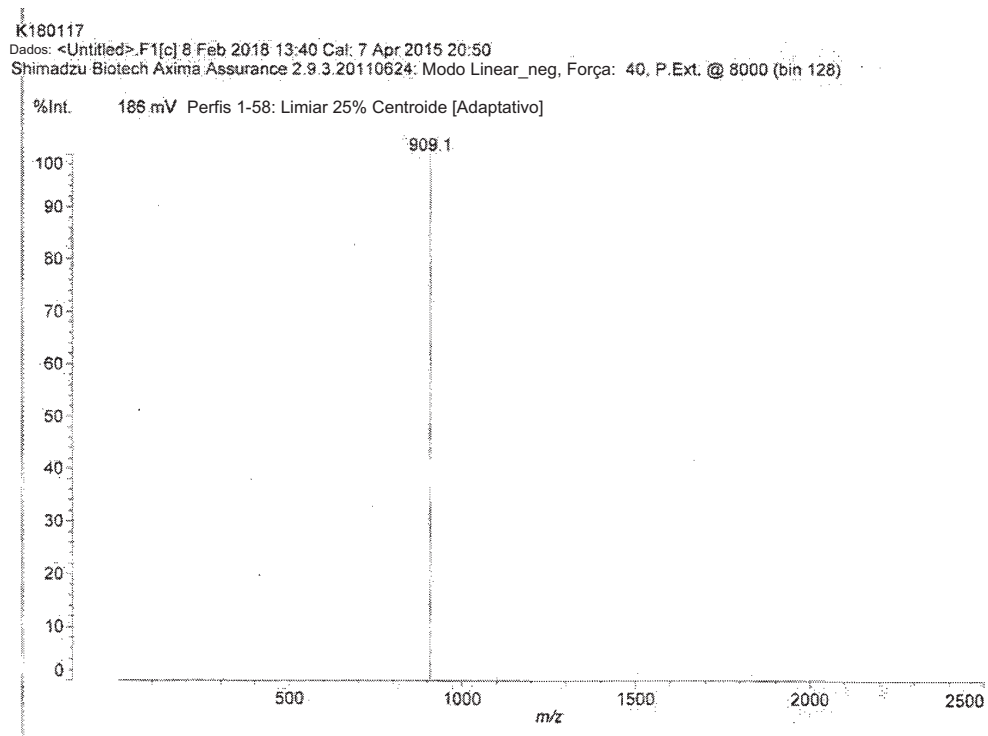


FIG. 133

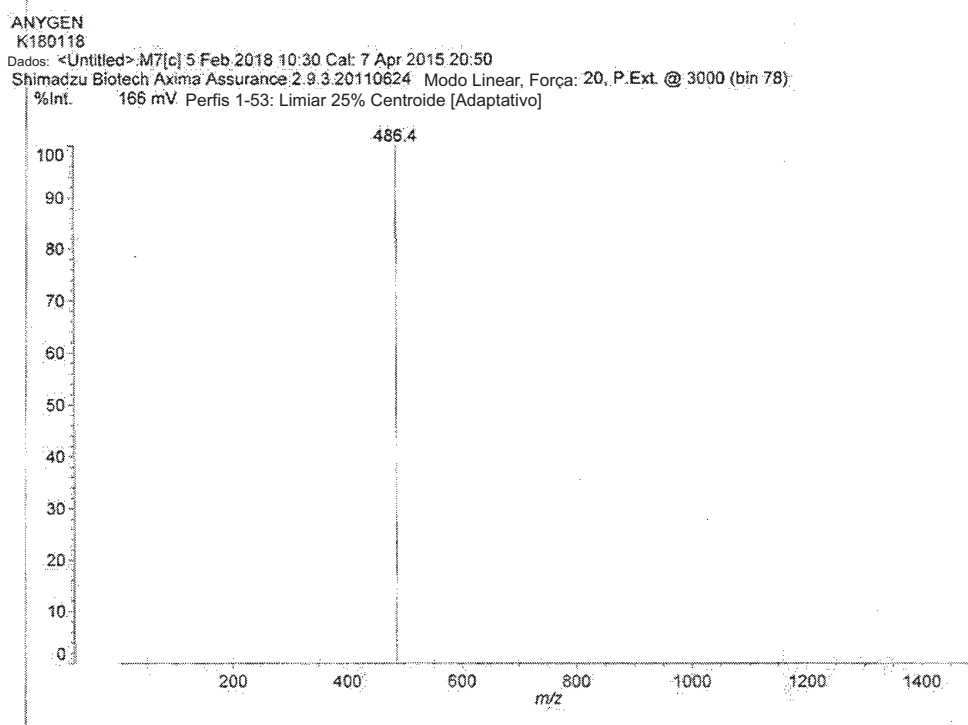


FIG. 134

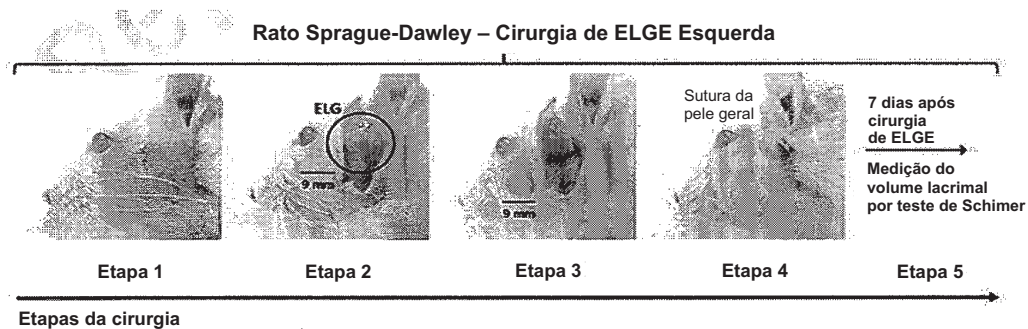


FIG. 135

Grupos	Pesos corporais em		24 horas após o último tratamento [B]*	Ganhos de peso corporal [B-A]	
	Itens	Cirurgia de ELGE			Primeiro colírio tópico do material teste [A]
Controle					
Simulação		213.63±21.04	305.50±33.53	340.50±38.46	35.00±11.19
ELGE		215.50±16.10	302.63±20.42	339.13±20.01	36.50±9.97
Referência					
DS		220.50±8.70	304.50±13.11	340.63±10.20	36.13±5.38
Material teste (soluções a 0,3%)					
YY-102		211.88±12.89	302.00±20.70	337.75±25.95	35.75±6.84
YDE-01		212.63±11.30	302.25±24.57	341.00±24.98	38.75±9.50
YDE-02		210.38±10.89	302.00±15.96	338.00±22.39	36.00±12.29
YDE-03		212.50±14.84	301.00±20.63	339.38±22.93	38.38±7.74
YDE-04		217.50±16.25	302.50±19.66	338.50±21.44	36.00±10.97
YDE-05		212.50±16.75	303.50±17.77	341.50±17.53	38.00±3.12
YDE-06		212.38±19.00	306.38±25.21	345.13±21.06	38.75±6.14
YDE-07		219.13±4.73	310.50±9.99	349.88±12.28	39.38±4.53
YDE-08		213.38±13.99	307.00±13.73	345.63±17.87	38.63±7.01
YDE-09		215.63±13.69	304.25±18.58	341.38±25.47	37.13±10.34
YDE-10		216.00±12.99	305.25±13.82	343.63±16.36	38.38±6.44
YDE-11		219.88±13.42	309.13±20.36	347.00±27.91	37.88±13.66
YDE-12		222.13±9.98	311.00±15.57	349.88±21.70	38.88±9.08
YDE-13		217.63±4.69	305.13±7.66	343.25±11.44	38.13±7.20
YDE-14		216.75±15.53	301.25±20.11	339.75±26.99	38.50±9.94
YDE-15		214.88±14.74	302.13±16.57	340.00±16.44	37.88±12.69
YDE-16		213.50±18.31	299.50±16.42	337.38±20.50	37.88±7.57
YDE-17		214.63±11.81	306.63±17.54	346.25±19.26	39.63±10.51
YDE-18		213.88±13.24	307.88±13.27	347.38±23.02	39.50±14.68
YDE-19		218.88±11.29	307.25±12.85	345.38±21.71	38.13±9.83
YDE-20		217.88±9.61	300.75±16.79	339.25±15.68	38.50±5.71
YDE-21		216.38±15.31	301.38±20.89	340.13±21.53	38.75±8.14
YDE-22		219.38±10.85	304.13±14.56	343.50±21.37	39.38±9.30
YDE-23		219.00±12.54	308.25±15.64	346.00±15.26	37.75±6.94
YDE-24		212.13±18.41	298.38±25.85	334.00±31.75	35.63±10.29
YDE-25		213.13±13.39	303.63±21.87	342.50±19.82	38.88±5.84
YDE-26		213.63±14.71	305.75±23.07	343.25±29.09	37.50±9.38
YDE-27		214.75±13.73	306.63±25.44	345.38±26.40	38.75±10.02
YDE-28		212.75±13.36	297.63±21.12	336.38±22.02	38.75±7.63

FIG. 136

Grupos	Itens	Pesos corporais em			Ganhos de peso corporal [B-A]
		Cirurgia de ELGE*	Primeiro colírio tópico do material teste [A]	24 horas após o último tratamento [B]*	
Controle					
	Simulação	242.38±7.73	320.25±9.91	363.38±27.21	43.13±19.71
	ELGE	243.88±3.83	329.25±18.90	367.50±19.89	38.25±11.40
Referência					
	DS	246.63±15.68	330.50±23.33	369.63±37.46	39.13±25.56
	YY-101	241.25±4.37	318.88±10.91	356.25±18.16	37.38±7.82
	YY-102	242.38±11.46	318.75±15.20	361.25±23.56	42.50±9.41
Materiais teste	(soluções a 0,3%)				
	YDE-029	242.25±16.63	327.38±18.75	373.75±28.50	46.38±12.49
	YDE-030	243.25±10.26	315.88±14.96	355.50±29.68	39.63±16.61
	YDE-031	241.00±15.82	316.75±27.58	359.00±39.87	42.25±14.96
	YDE-032	242.75±9.32	324.25±14.59	365.38±16.16	41.13±10.12
	YDE-033	243.50±11.96	327.50±17.57	377.13±26.59	49.63±16.27
	YDE-034	243.88±8.68	322.63±17.15	361.63±19.08	39.00±4.99
	YDE-035	240.88±11.29	321.00±22.17	358.50±29.18	37.50±20.36
	YDE-036	242.25±14.01	329.38±21.07	378.38±24.20	49.00±10.81
	YDE-037	244.50±10.94	324.88±17.36	369.13±21.43	44.25±8.83
	YDE-039	242.88±7.14	325.25±15.51	363.25±28.35	38.00±15.41
	YDE-040	241.13±13.39	319.25±14.10	357.00±27.93	37.75±19.37
	YDE-041	244.75±14.49	322.88±22.47	366.13±37.43	43.25±16.97
	YDE-042	239.13±8.29	323.38±8.28	372.38±19.46	49.00±13.54
	YDE-043	246.25±7.92	324.00±14.31	361.25±19.20	37.25±13.63

FIG. 137

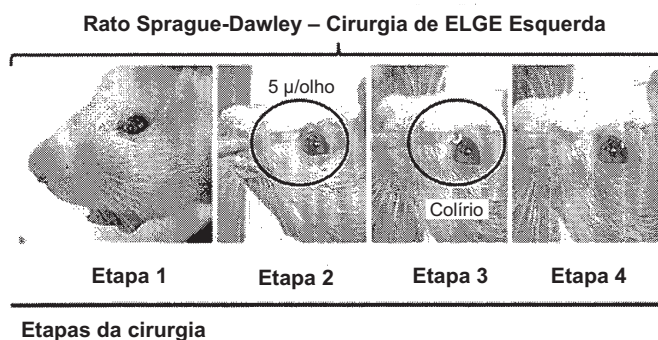


FIG. 138

Rato Sprague-Dawley – Olho Esquerdo

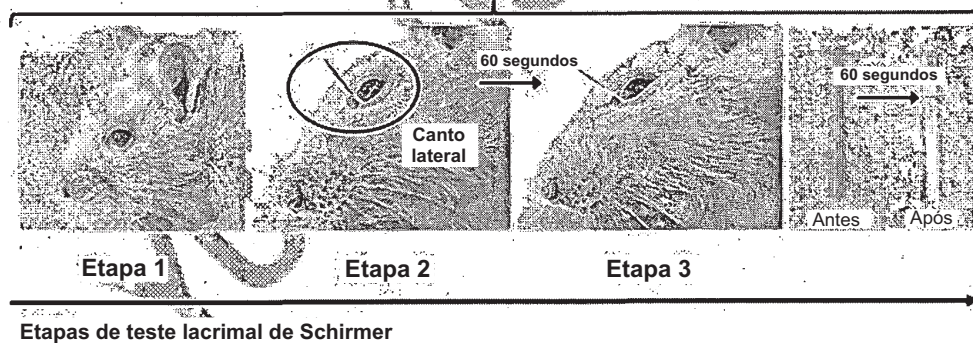


FIG. 139

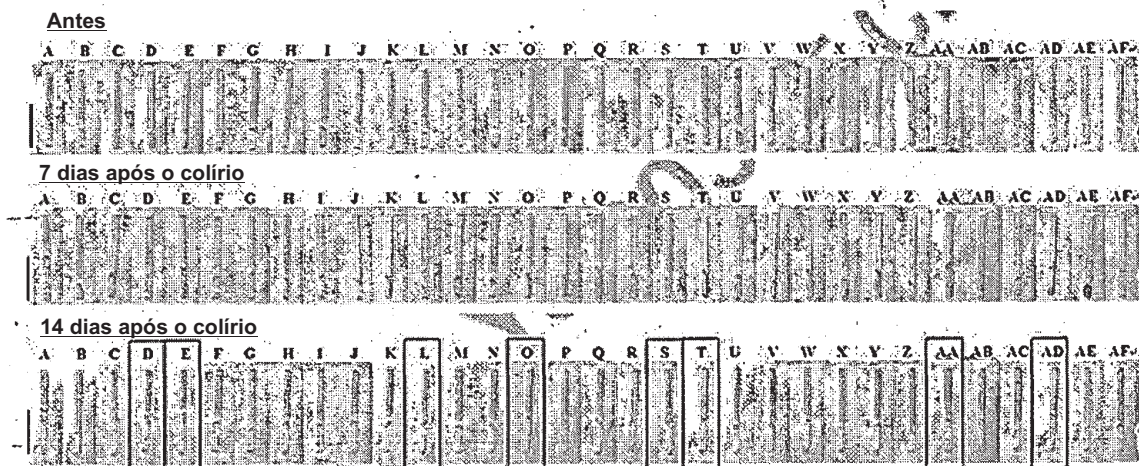


FIG. 140

Itens	Volumes lacrimais (mm) após o colírio tópico do material teste		
	-1 dia	7 dias	14 dias
Grupos			
Controle			
Simulação	8.34±0.73	8.56±0.76	8.63±0.93
ELGE	3.54±0.78 <sup>a</sup>	2.65±0.85 <sup>a</sup>	3.27±1.06 <sup>a</sup>
Referência			
DS	3.53±0.66 <sup>a</sup>	4.10±1.07 <sup>ad</sup>	4.80±0.94 <sup>ad</sup>
Material teste (soluções a 0,3%)			
YY-102	3.58±0.93 <sup>a</sup>	4.59±1.43 <sup>bc</sup>	5.77±1.99 <sup>bc</sup>
YDE-01	3.55±0.93 <sup>a</sup>	4.88±1.62 <sup>bc</sup>	5.92±2.19 <sup>bc</sup>
YDE-02	3.59±0.75 <sup>a</sup>	3.84±1.16 <sup>a</sup>	5.01±1.67 <sup>ad</sup>
YDE-03	3.56±0.74 <sup>a</sup>	4.13±1.76 <sup>ad</sup>	4.88±1.57 <sup>ad</sup>
YDE-04	3.57±0.55 <sup>a</sup>	3.42±1.06 <sup>a</sup>	5.19±1.84 <sup>ad</sup>
YDE-05	3.56±0.86 <sup>a</sup>	3.85±0.93 <sup>a</sup>	5.08±1.91 <sup>ad</sup>
YDE-06	3.56±0.65 <sup>a</sup>	3.44±1.69 <sup>a</sup>	5.35±1.68 <sup>ad</sup>
YDE-07	3.53±0.68 <sup>a</sup>	3.91±1.28 <sup>a</sup>	5.45±1.26 <sup>ad</sup>
YDE-08	3.54±0.82 <sup>a</sup>	4.57±1.25 <sup>bc</sup>	6.10±2.36 <sup>bc</sup>
YDE-09	3.56±0.78 <sup>a</sup>	3.76±1.21 <sup>a</sup>	4.54±1.11 <sup>a</sup>
YDE-10	3.52±0.61 <sup>a</sup>	3.42±1.31 <sup>a</sup>	4.35±1.36 <sup>a</sup>
YDE-11	3.56±0.88 <sup>a</sup>	4.22±1.45 <sup>ad</sup>	6.16±2.16 <sup>bc</sup>
YDE-12	3.55±0.71 <sup>a</sup>	3.68±0.99 <sup>a</sup>	5.67±1.86 <sup>bc</sup>
YDE-13	3.55±0.49 <sup>a</sup>	5.27±1.50 <sup>bc</sup>	5.49±1.92 <sup>bc</sup>
YDE-14	3.55±0.66 <sup>a</sup>	3.81±1.21 <sup>a</sup>	5.62±1.85 <sup>bc</sup>
YDE-15	3.54±0.73 <sup>a</sup>	4.03±2.19 <sup>ad</sup>	6.65±2.13 <sup>bc</sup>
YDE-16	3.56±0.93 <sup>a</sup>	4.59±1.13 <sup>bc</sup>	5.98±2.27 <sup>bc</sup>
YDE-17	3.54±0.91 <sup>a</sup>	4.00±1.22 <sup>ad</sup>	4.89±1.50 <sup>a</sup>
YDE-18	3.58±0.68 <sup>a</sup>	3.75±1.54 <sup>a</sup>	4.99±1.60 <sup>ad</sup>
YDE-19	3.58±0.63 <sup>a</sup>	4.84±1.39 <sup>bc</sup>	4.52±1.07 <sup>a</sup>
YDE-20	3.56±0.86 <sup>a</sup>	3.41±1.47 <sup>a</sup>	4.20±1.35 <sup>a</sup>
YDE-21	3.55±0.72 <sup>a</sup>	4.08±1.33 <sup>ad</sup>	4.90±1.13 <sup>a</sup>
YDE-22	3.50±0.75 <sup>a</sup>	3.19±0.67 <sup>a</sup>	4.10±0.95 <sup>a</sup>
YDE-23	3.51±0.72 <sup>a</sup>	5.32±2.30 <sup>bc</sup>	5.78±2.23 <sup>bc</sup>
YDE-24	3.53±0.63 <sup>a</sup>	3.85±1.30 <sup>a</sup>	5.72±1.36 <sup>bc</sup>
YDE-25	3.56±0.75 <sup>a</sup>	3.21±0.72 <sup>a</sup>	4.72±2.19 <sup>a</sup>
YDE-26	3.57±0.57 <sup>a</sup>	4.32±1.47 <sup>ad</sup>	6.01±1.83 <sup>bc</sup>
YDE-27	3.57±0.64 <sup>a</sup>	2.82±0.86 <sup>a</sup>	3.95±1.52 <sup>a</sup>
YDE-28	3.56±0.91 <sup>a</sup>	4.04±0.99 <sup>ad</sup>	4.73±1.18 <sup>a</sup>

FIG. 141

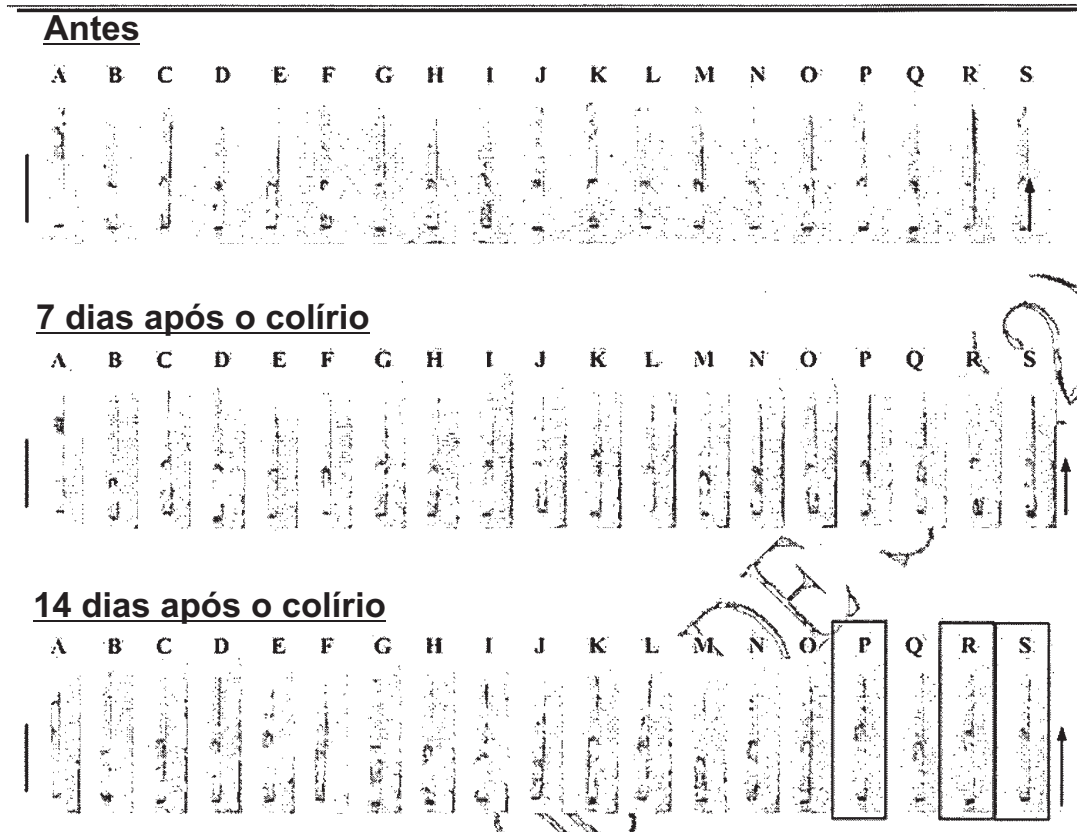


FIG. 142

Itens	Volumes lacrimais (mm) após o colírio tópico do material teste		
	-1 dia	7 dias	14 dias
Grupos			
Controle			
Simulação	10.90±1.69	10.38±1.08	10.28±0.69
ELGE	4.81±1.09 <sup>a</sup>	4.37±0.83 <sup>b</sup>	4.70±0.65 <sup>b</sup>
Referência			
DS	4.74±1.30 <sup>a</sup>	5.72±1.28 <sup>be</sup>	6.56±1.15 <sup>bd</sup>
YY-101	4.86±1.08 <sup>a</sup>	5.36±0.68 <sup>be</sup>	6.25±0.68 <sup>bd</sup>
YY-102	4.94±0.71 <sup>a</sup>	5.77±1.01 <sup>be</sup>	6.60±0.64 <sup>bd</sup>
Materiais teste (soluções a 0,3%)			
YDE-029	4.72±1.05 <sup>a</sup>	5.33±1.43 <sup>b</sup>	6.03±1.71 <sup>b</sup>
YDE-030	4.93±1.15 <sup>a</sup>	5.69±1.79 <sup>b</sup>	6.65±2.17 <sup>b</sup>
YDE-031	4.70±0.69 <sup>a</sup>	5.63±1.97 <sup>b</sup>	5.91±0.85 <sup>be</sup>
YDE-032	4.94±1.04 <sup>a</sup>	5.58±0.80 <sup>be</sup>	5.03±0.93 <sup>b</sup>
YDE-033	4.77±1.32 <sup>a</sup>	4.99±1.20 <sup>b</sup>	4.54±1.16 <sup>b</sup>
YDE-034	4.88±1.07 <sup>a</sup>	6.16±1.01 <sup>bd</sup>	6.43±1.86 <sup>b</sup>
YDE-035	4.92±1.18 <sup>a</sup>	4.96±0.96 <sup>b</sup>	6.25±0.79 <sup>bd</sup>
YDE-036	4.83±1.07 <sup>a</sup>	4.95±1.05 <sup>b</sup>	5.13±1.03 <sup>b</sup>
YDE-037	4.68±0.83 <sup>a</sup>	4.98±0.66 <sup>b</sup>	5.80±0.96 <sup>be</sup>
YDE-039	4.81±1.27 <sup>a</sup>	6.04±1.01 <sup>bd</sup>	6.44±1.96 <sup>be</sup>
YDE-040	4.77±0.91 <sup>a</sup>	5.77±1.05 <sup>be</sup>	8.63±1.53 <sup>cd</sup>
YDE-041	4.87±1.19 <sup>a</sup>	5.01±1.26 <sup>b</sup>	6.25±2.15 <sup>b</sup>
YDE-042	4.83±0.84 <sup>a</sup>	6.30±1.08 <sup>bd</sup>	7.97±1.48 <sup>bd</sup>
YDE-043	4.86±0.81 <sup>a</sup>	5.90±1.06 <sup>bd</sup>	8.16±1.42 <sup>bd</sup>

FIG. 143

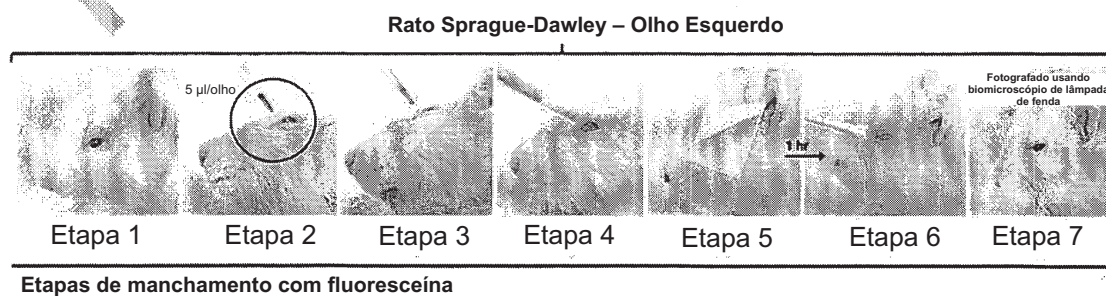


FIG. 144

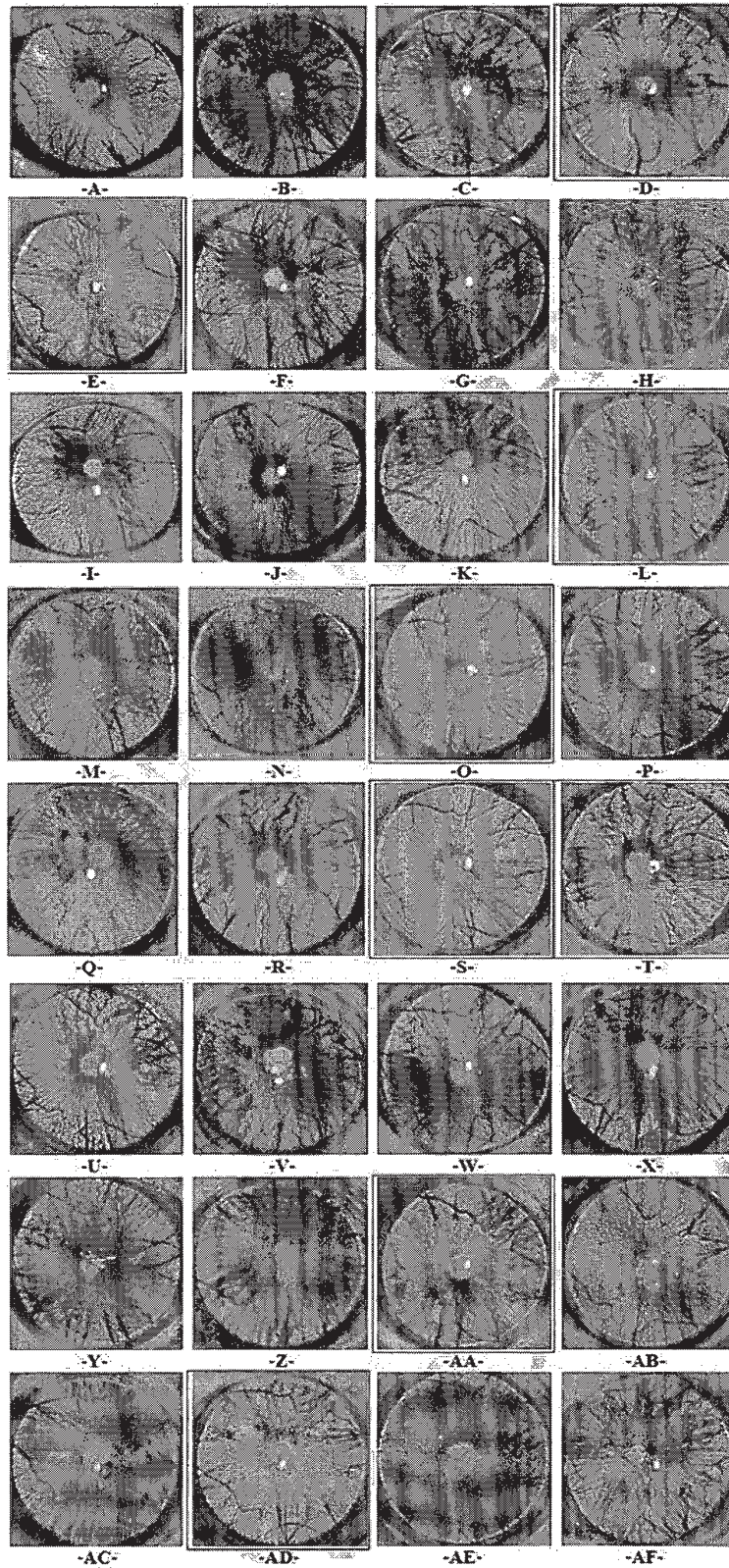
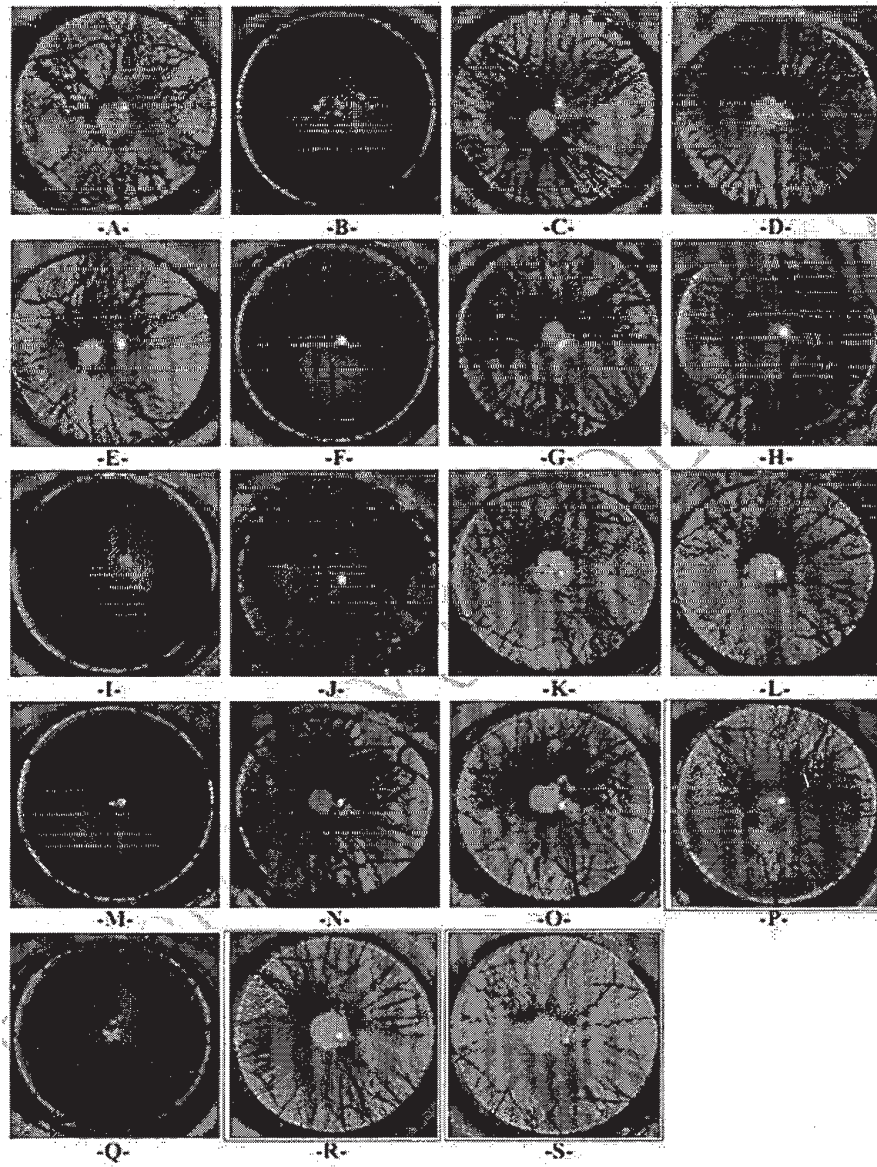


FIG. 145

Itens	Áreas da córnea manchadas fluorescentes (%)
Grupos	
Controle	
Simulação	2.62±1.71
ELGE	57.34±12.83 <sup>a</sup>
Referência	
DS	35.40±13.32 <sup>a</sup>
Material teste (soluções a 0,3%)	
YY-102	27.48±14.37 <sup>bc</sup>
YDE-01	25.49±11.62 <sup>bc</sup>
YDE-02	38.26±11.25 <sup>bc</sup>
YDE-03	40.45±6.46 <sup>bc</sup>
YDE-04	35.05±11.74 <sup>bc</sup>
YDE-05	37.98±11.53 <sup>bc</sup>
YDE-06	33.23±13.26 <sup>bc</sup>
YDE-07	32.79±10.77 <sup>bc</sup>
YDE-08	20.32±11.87 <sup>bc</sup>
YDE-09	41.50±7.86 <sup>bc</sup>
YDE-10	49.29±12.06 <sup>a</sup>
YDE-11	18.11±11.61 <sup>bc</sup>
YDE-12	31.01±11.38 <sup>bc</sup>
YDE-13	32.24±7.84 <sup>bc</sup>
YDE-14	31.15±10.87 <sup>bc</sup>
YDE-15	15.95±6.48 <sup>bc</sup>
YDE-16	24.57±10.34 <sup>bc</sup>
YDE-17	39.76±7.42 <sup>bc</sup>
YDE-18	38.19±10.96 <sup>bc</sup>
YDE-19	40.39±12.57 <sup>bc</sup>
YDE-20	47.84±13.47 <sup>a</sup>
YDE-21	37.00±10.49 <sup>bc</sup>
YDE-22	47.82±10.01 <sup>a</sup>
YDE-23	26.51±8.18 <sup>bc</sup>
YDE-24	30.63±10.41 <sup>bc</sup>
YDE-25	47.10±11.45 <sup>a</sup>
YDE-26	22.63±11.23 <sup>bc</sup>
YDE-27	50.24±11.94 <sup>a</sup>
YDE-28	41.17±10.25 <sup>bc</sup>

FIG. 146



T FIG. 147

Itens	Áreas da córnea manchadas fluorescentes (%)
Grupos	
Controle	
Simulação	1.53±0.65
ELGE	66.71±10.02 <sup>b</sup>
Referência	
DS	30.03±10.97 <sup>bd</sup>
YY-101	33.80±11.11 <sup>bd</sup>
YY-102	27.89±7.10 <sup>bd</sup>
Materiais teste (soluções a 0,3%)	
YDE-029	63.45±11.57 <sup>b</sup>
YDE-030	30.60±13.61 <sup>bd</sup>
YDE-031	33.35±11.01 <sup>bd</sup>
YDE-032	58.90±19.81 <sup>b</sup>
YDE-033	60.55±21.22 <sup>b</sup>
YDE-034	32.17±12.94 <sup>bd</sup>
YDE-035	27.62±6.51 <sup>bd</sup>
YDE-036	57.87±22.91 <sup>b</sup>
YDE-037	36.30±9.75 <sup>bd</sup>
YDE-039	29.94±11.40 <sup>bd</sup>
YDE-040	18.33±9.41 <sup>bd</sup>
YDE-041	46.38±26.65 <sup>b</sup>
YDE-042	20.72±11.37 <sup>bd</sup>
YDE-043	19.04±7.36 <sup>bd</sup>

FIG. 148

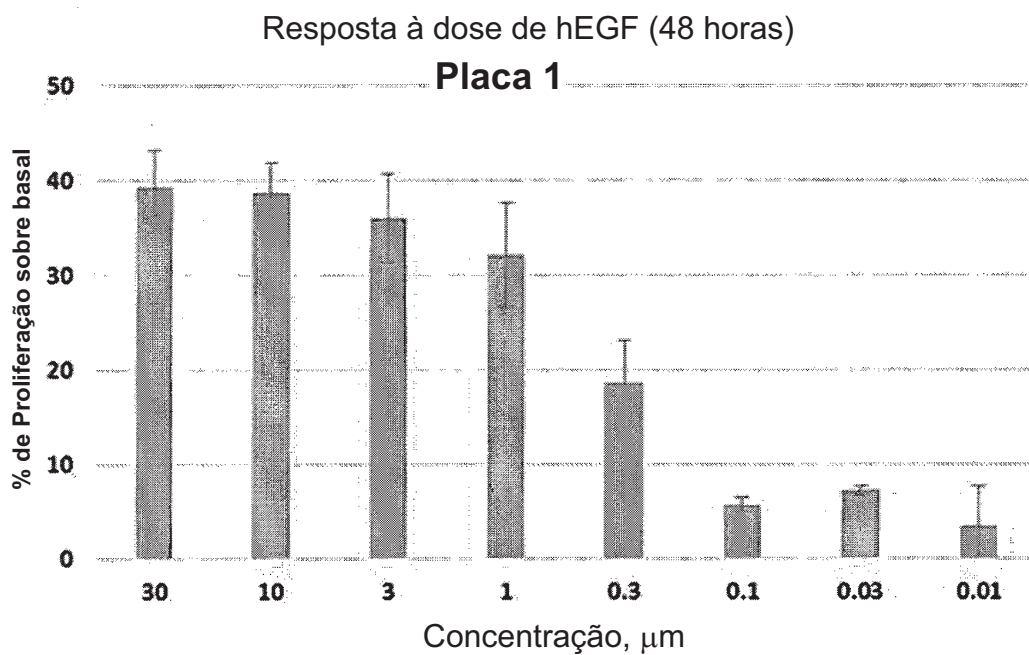


FIG. 149

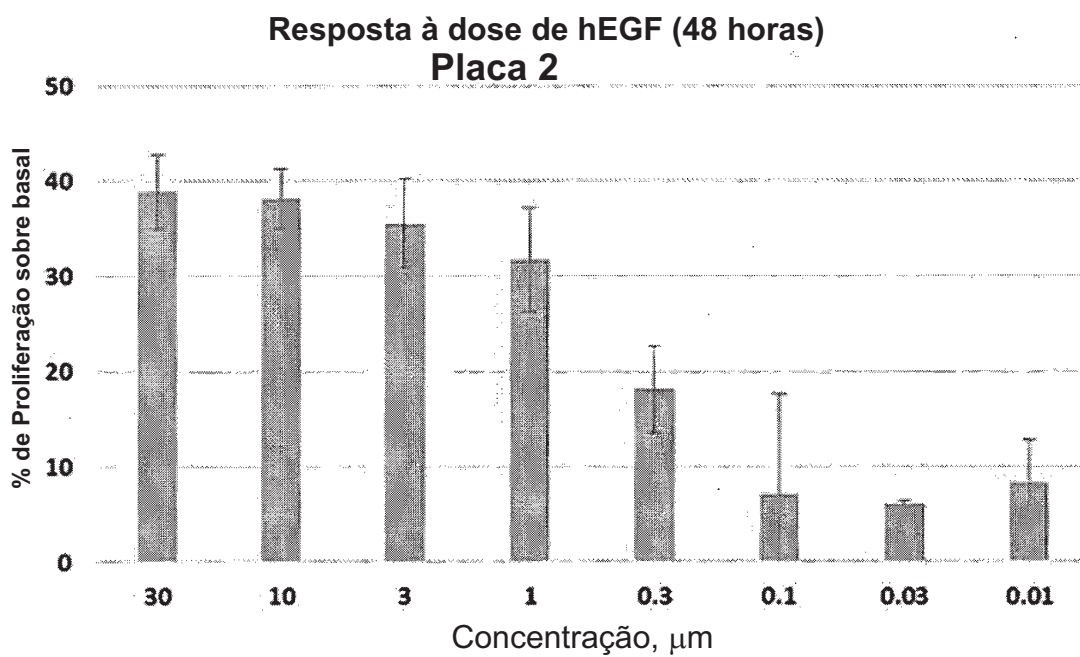


FIG. 150

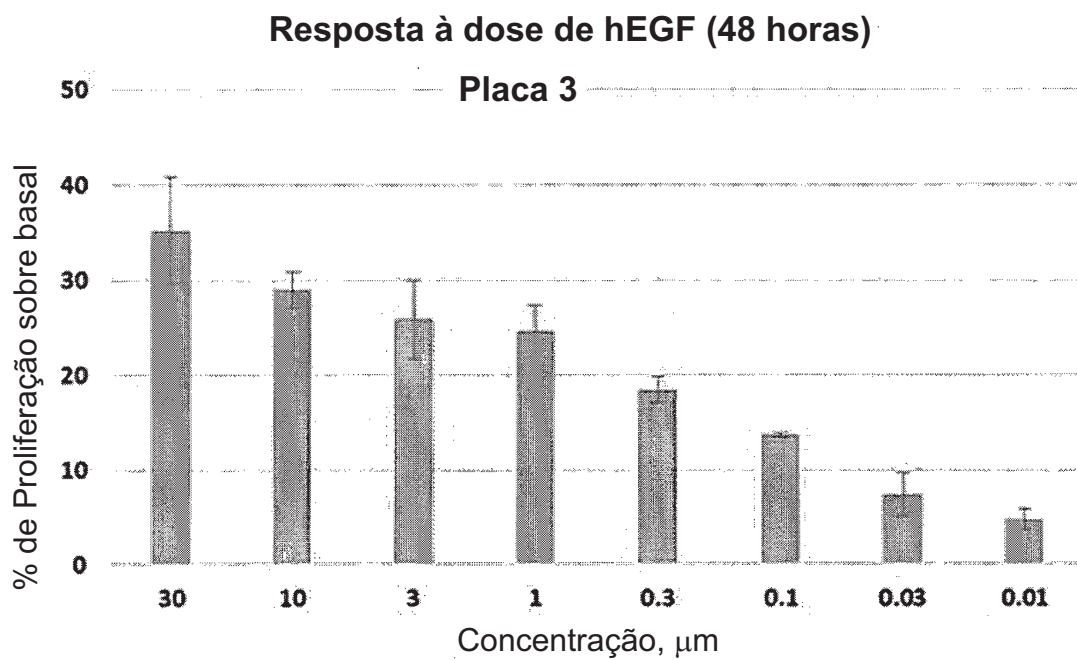
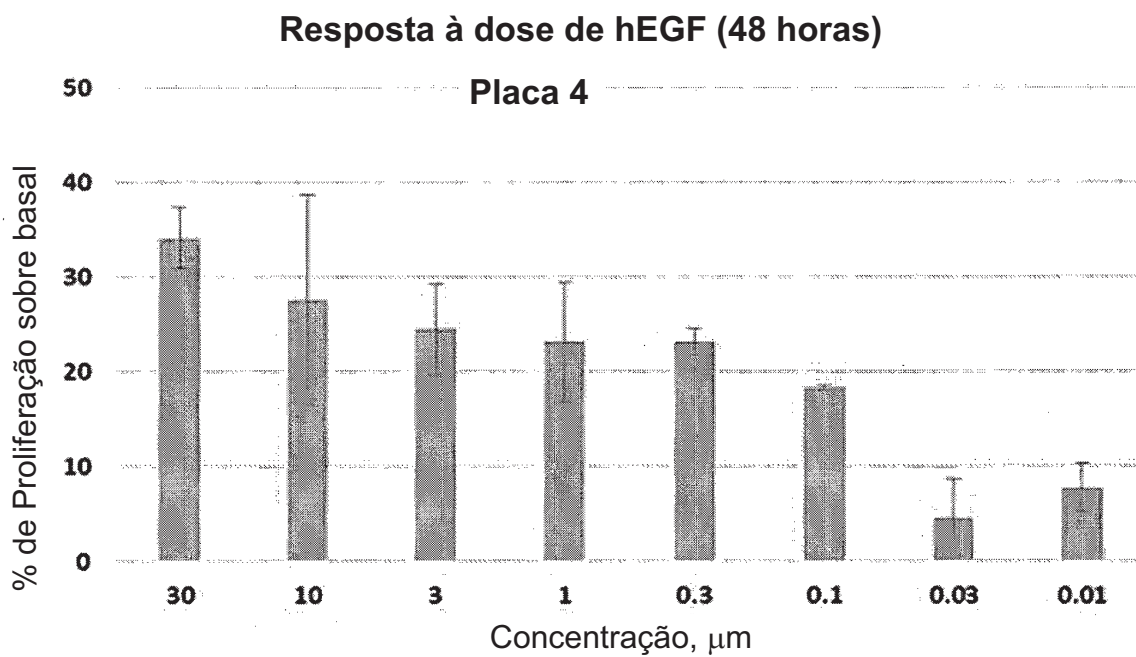


FIG. 151



114/133

FIG. 152

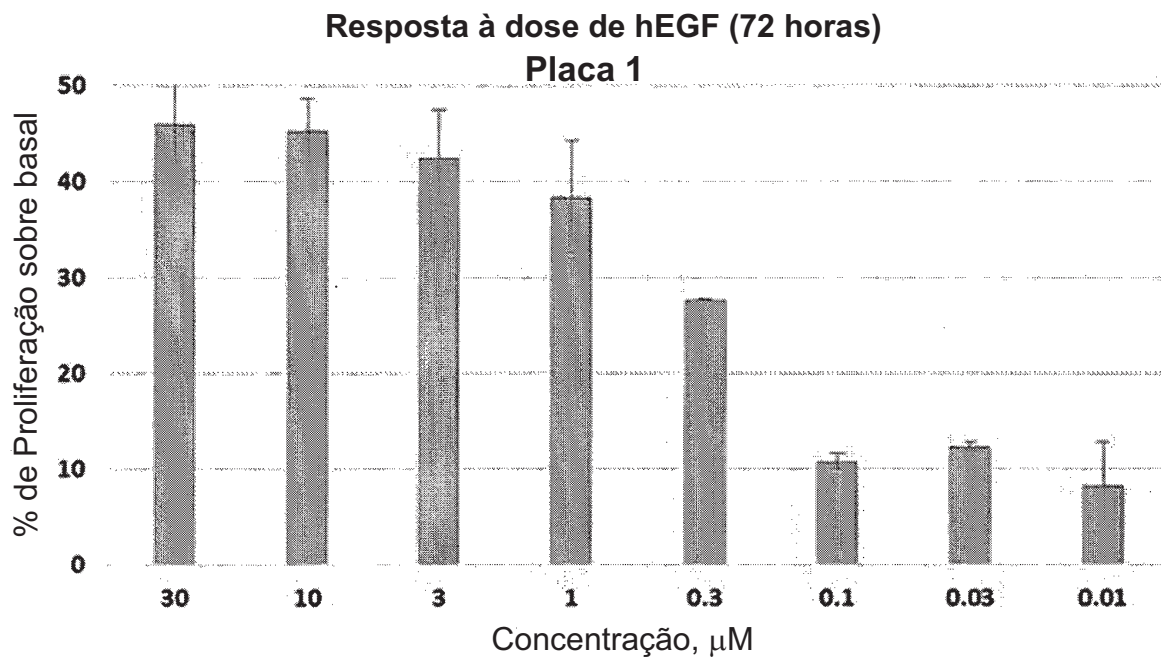


FIG. 153

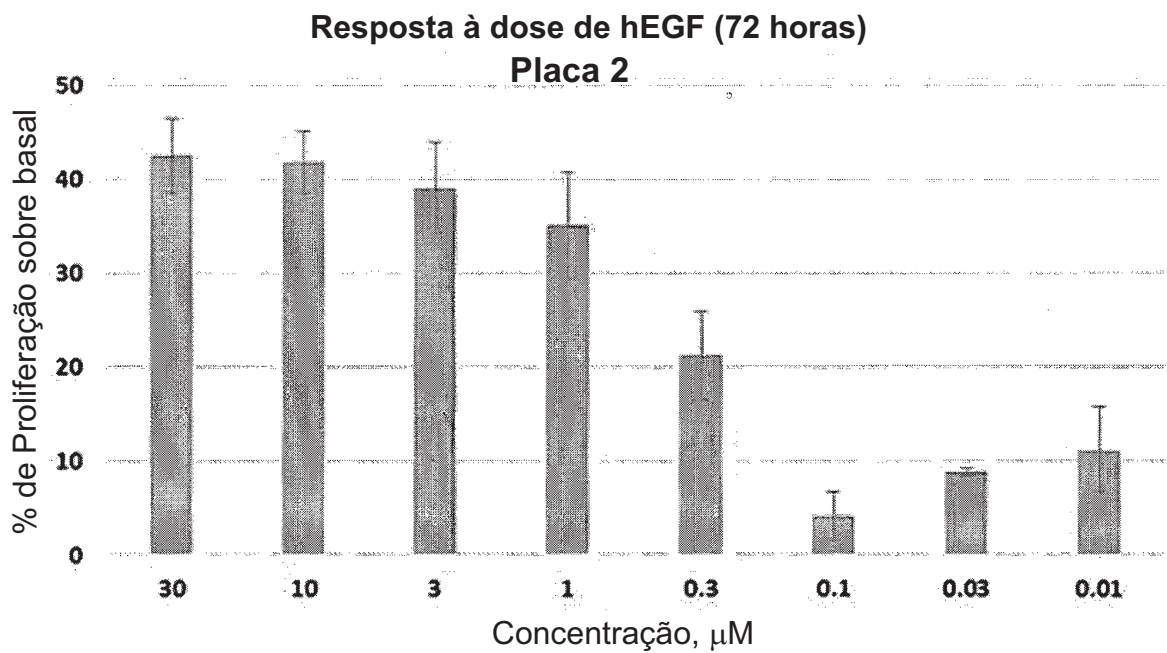


FIG. 154

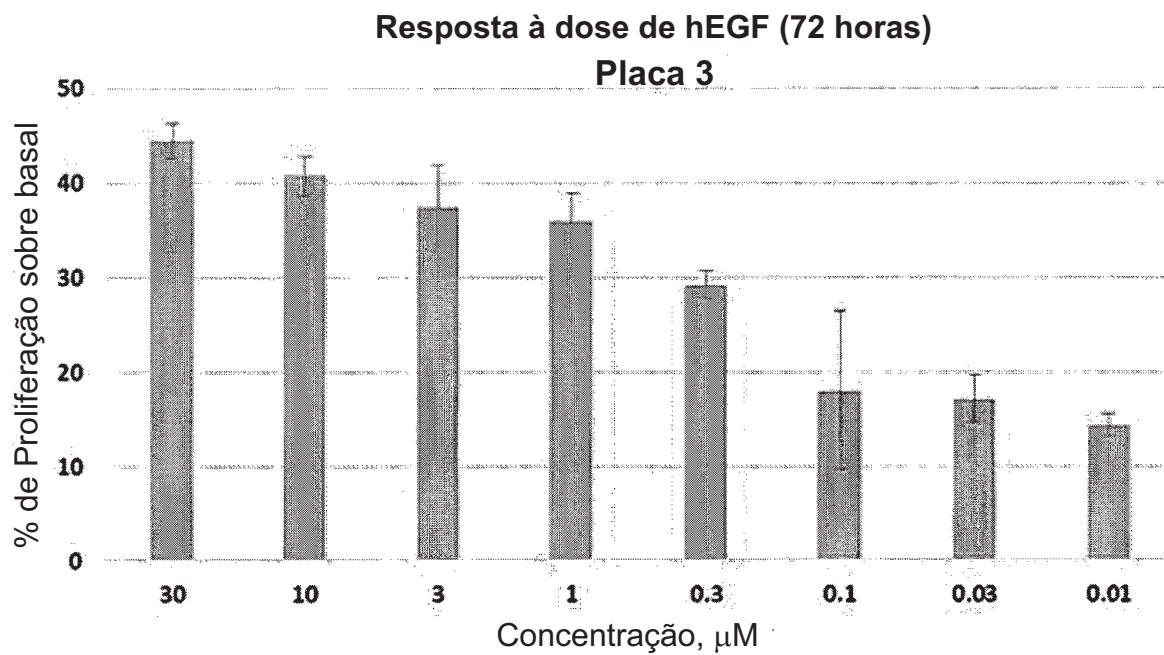


FIG. 155

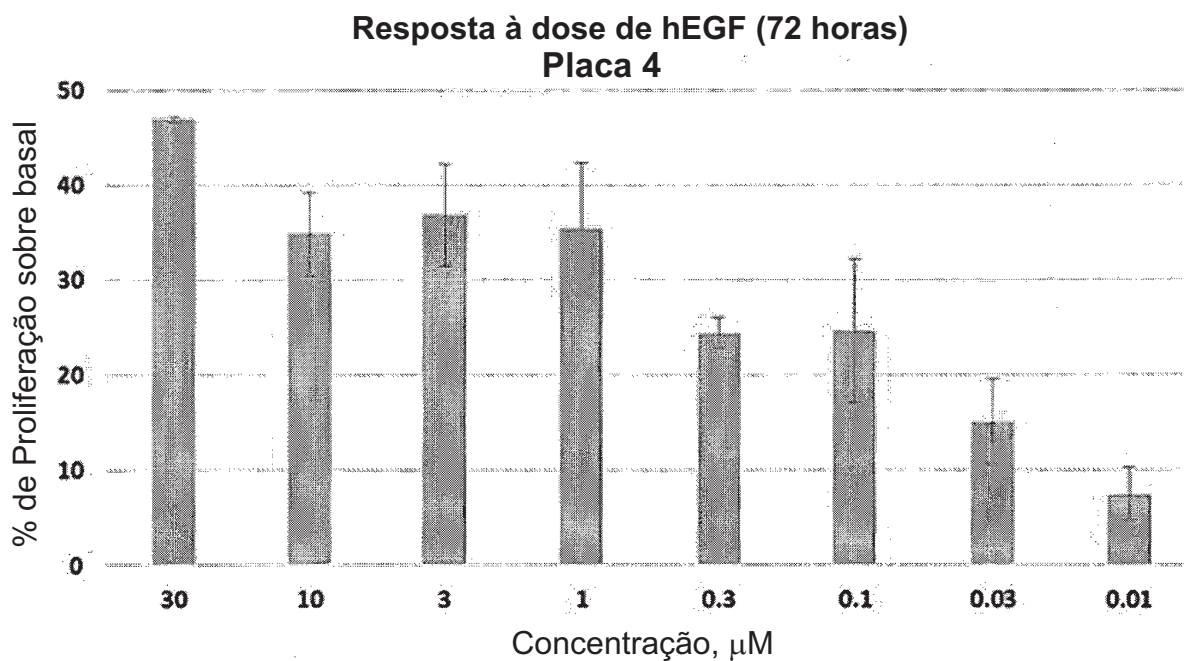
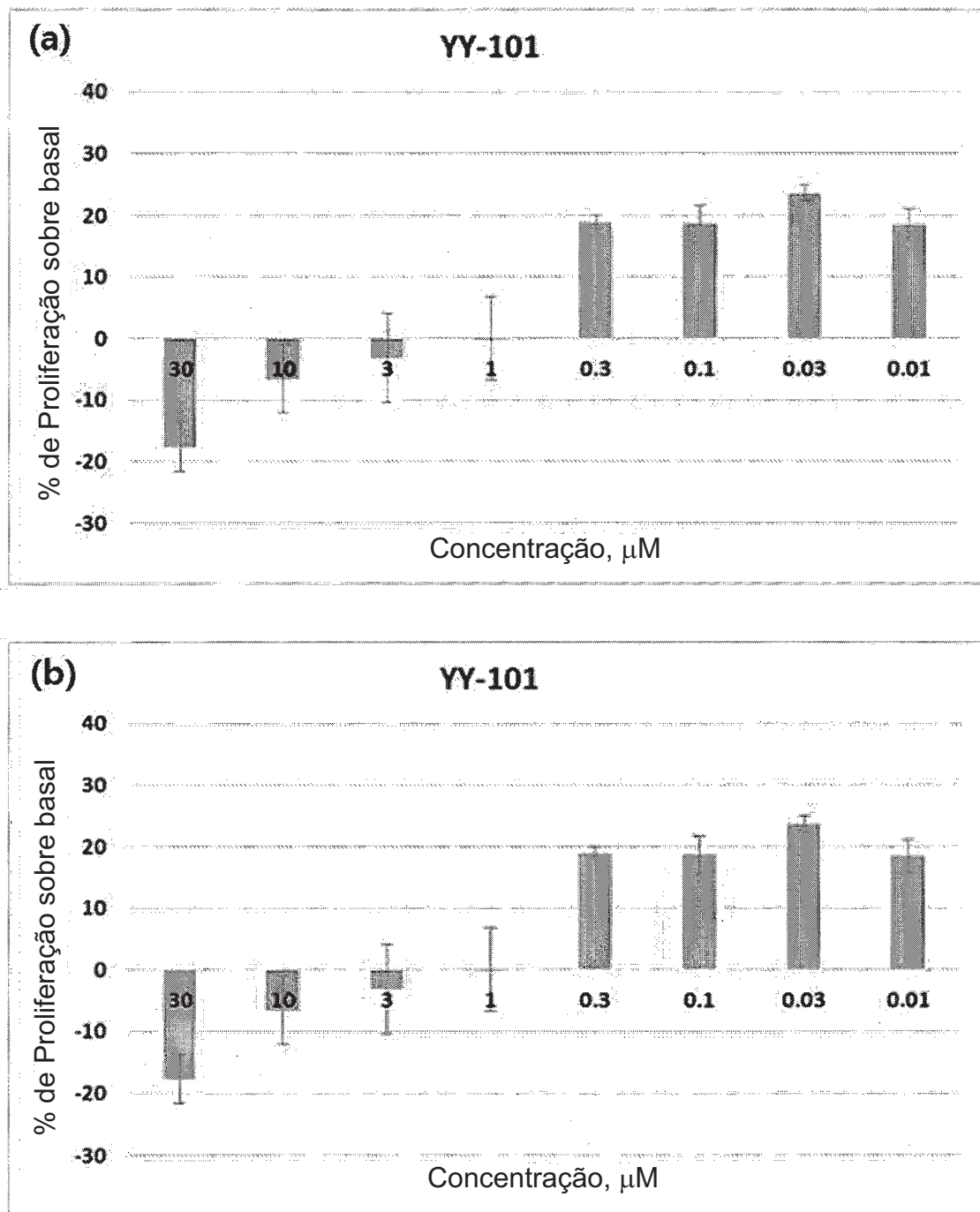


FIG. 156



117/133

FIG. 157

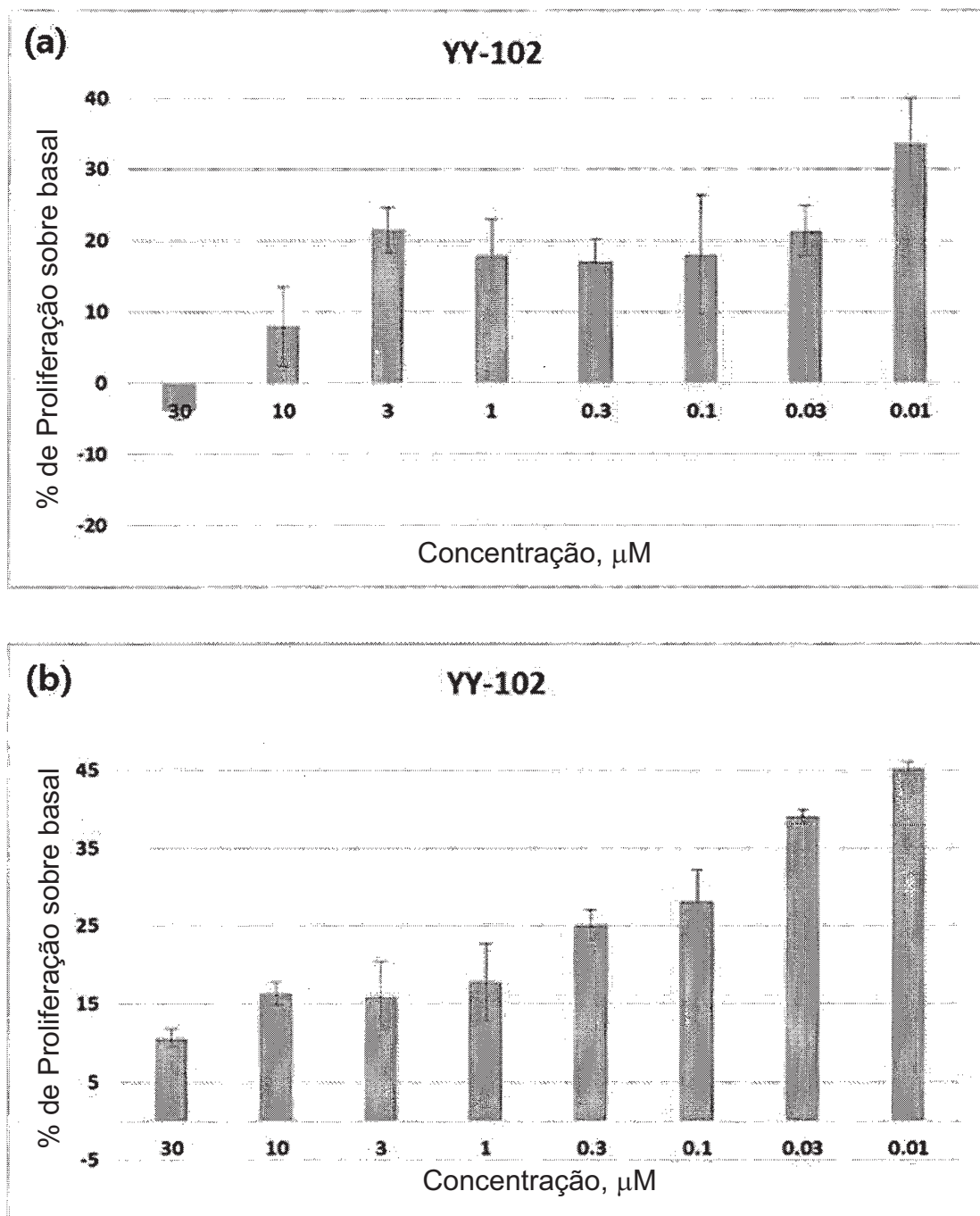


FIG. 158

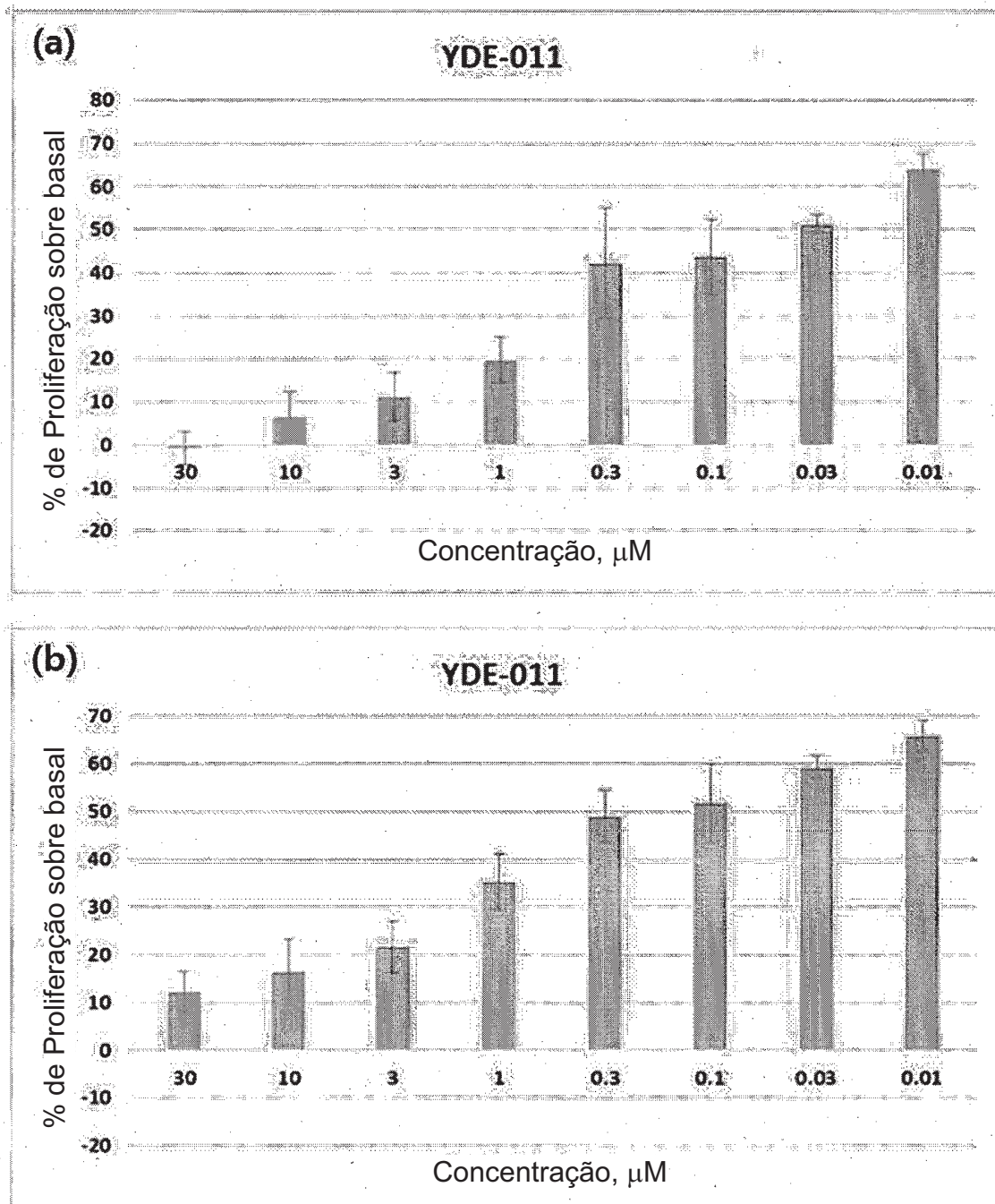


FIG. 159

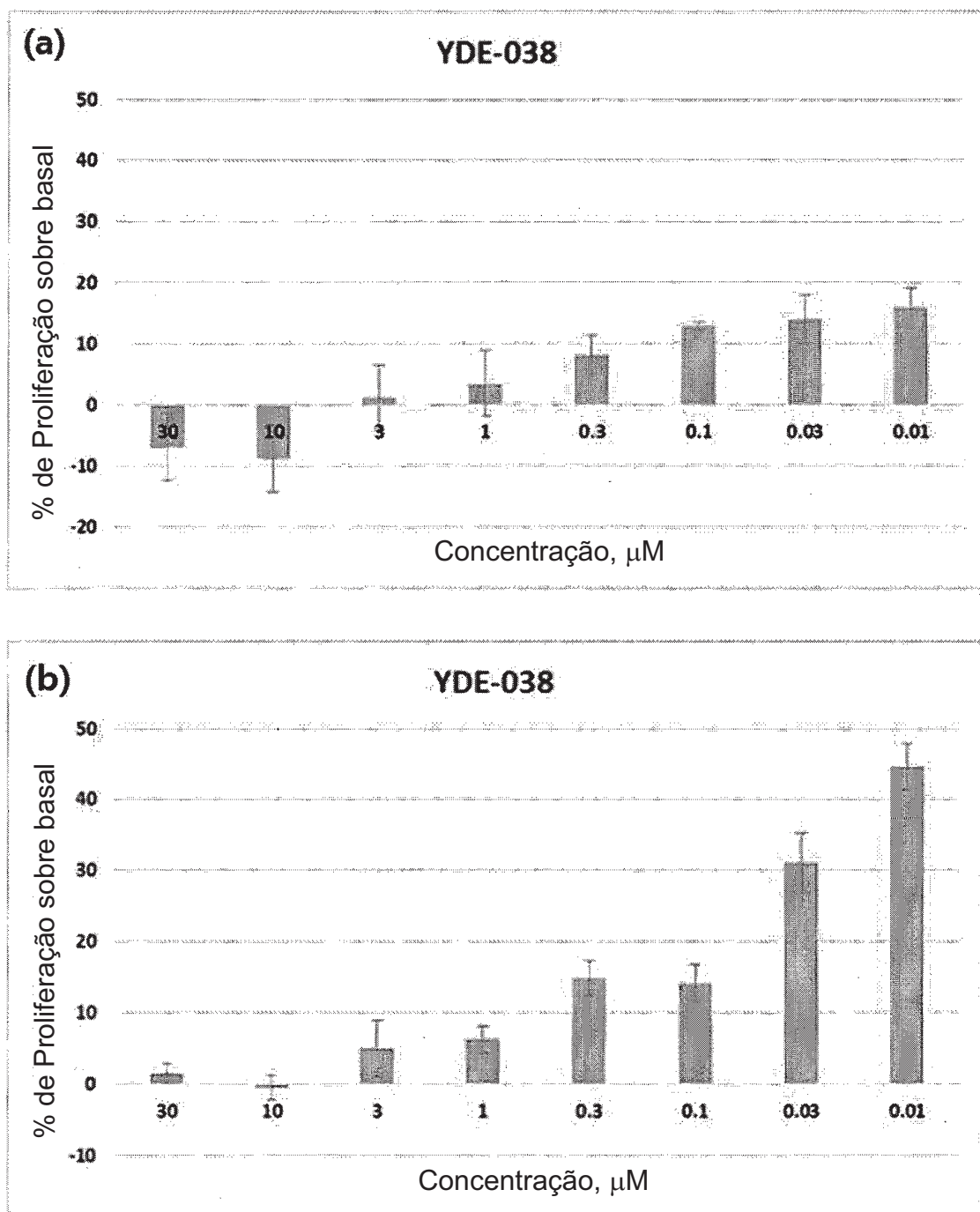


FIG. 160

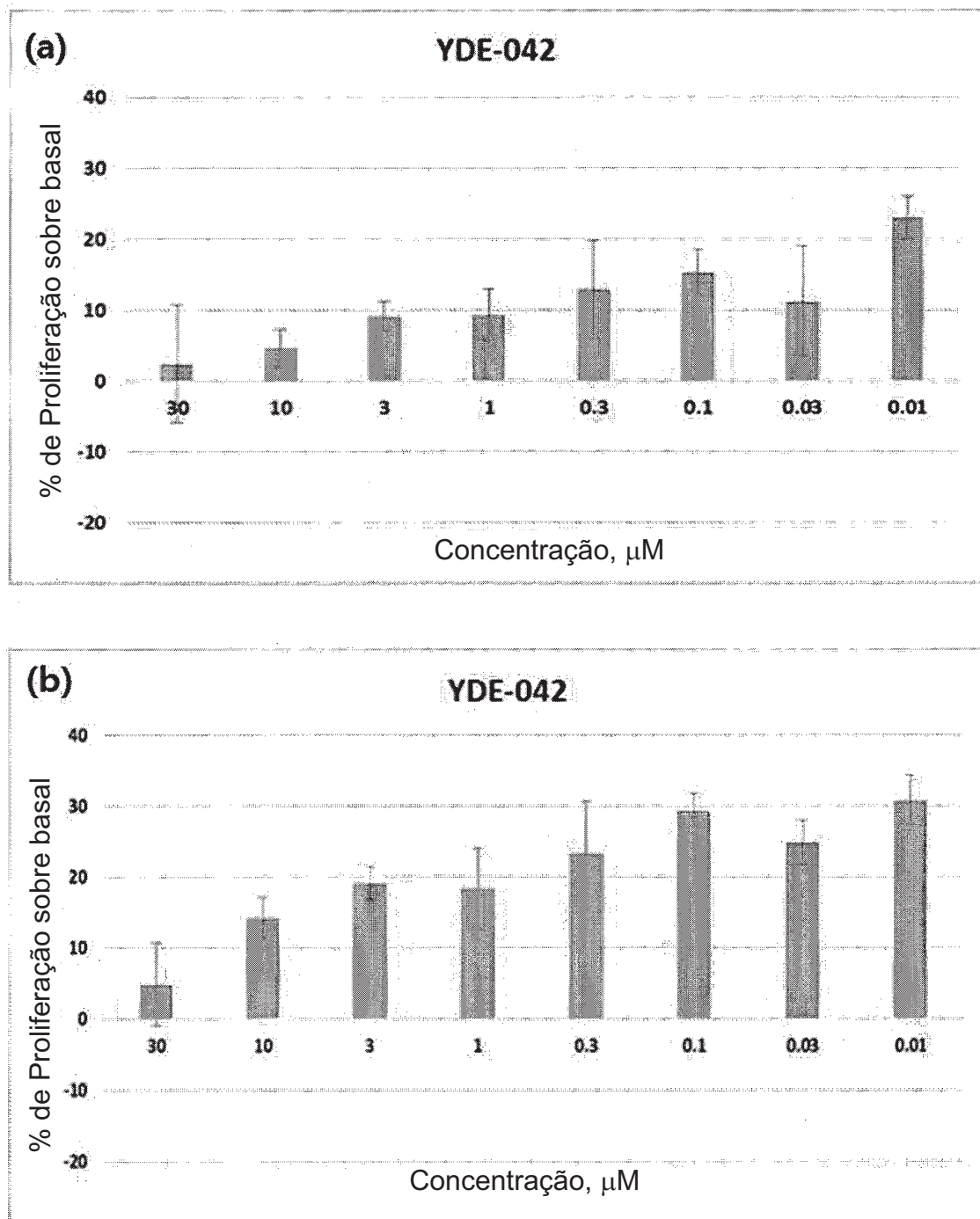


FIG. 161

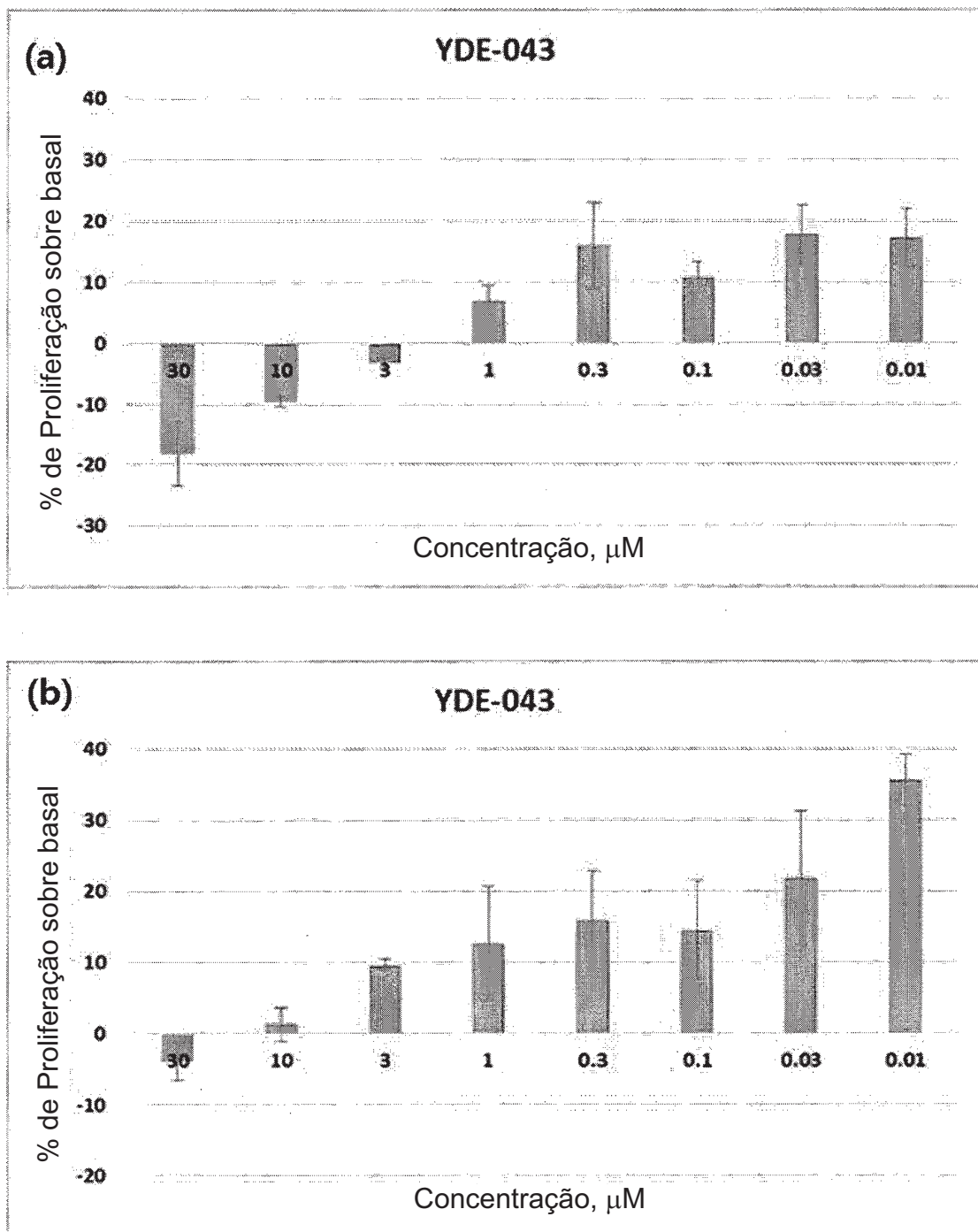


FIG. 162

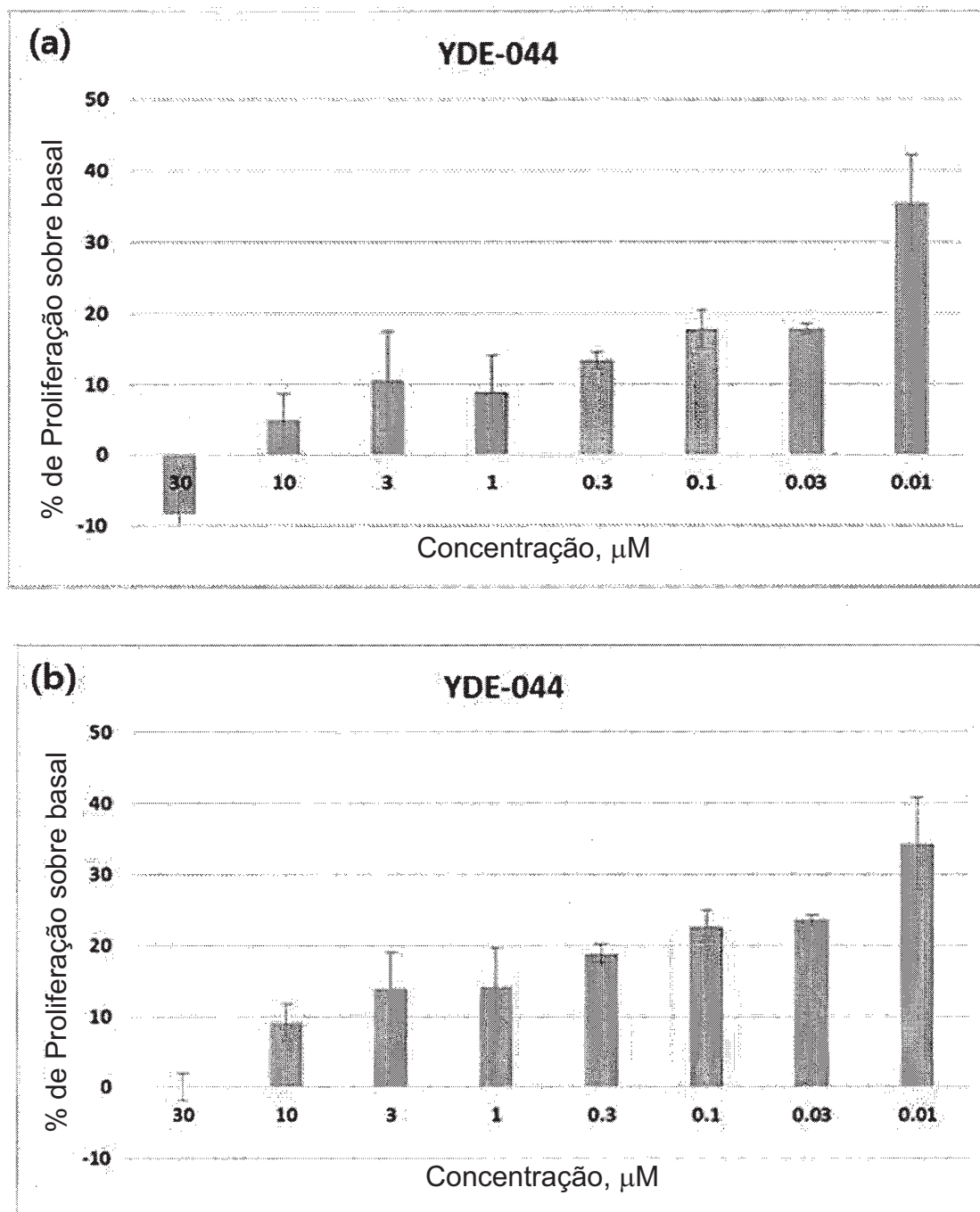


FIG. 163

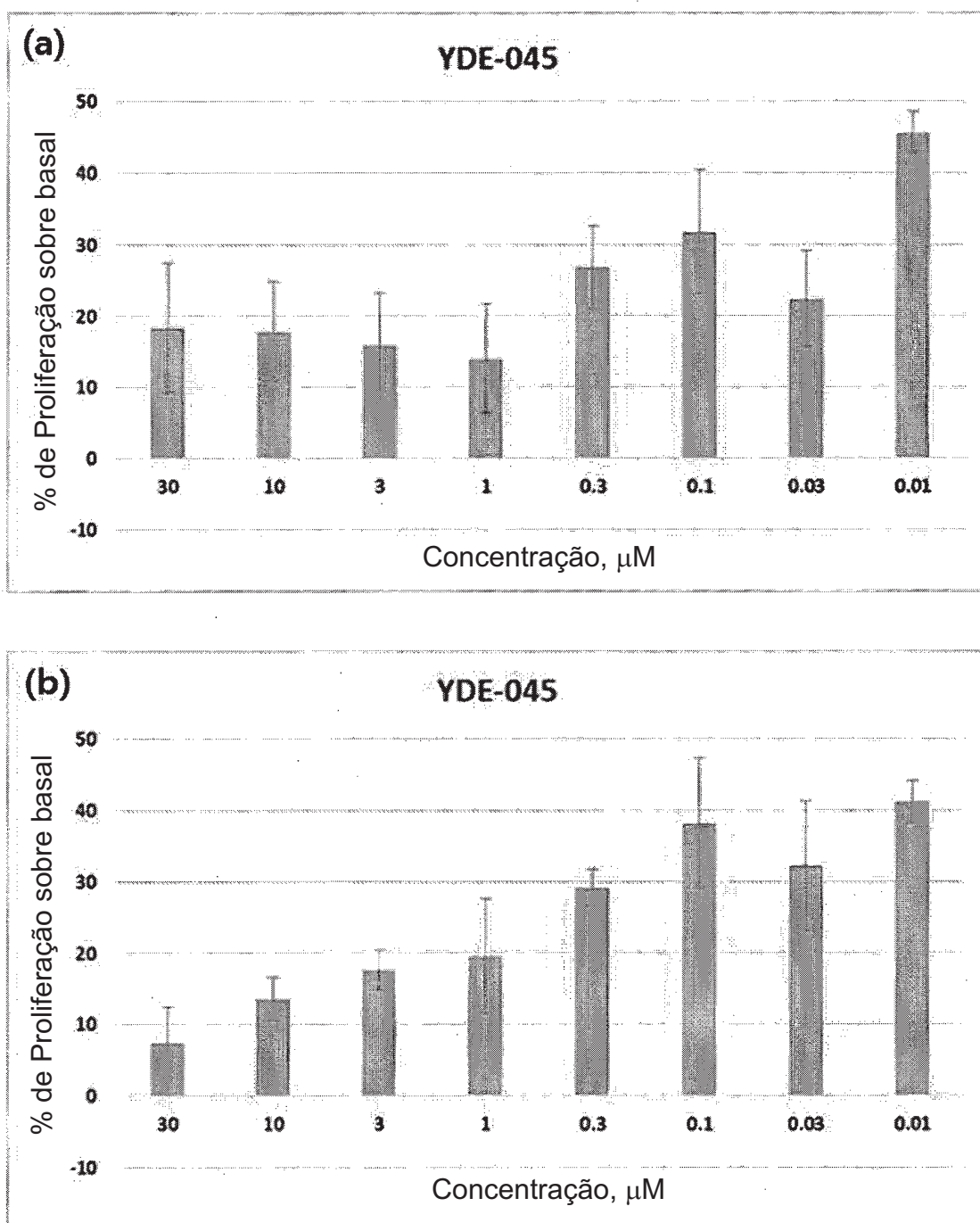


FIG. 164

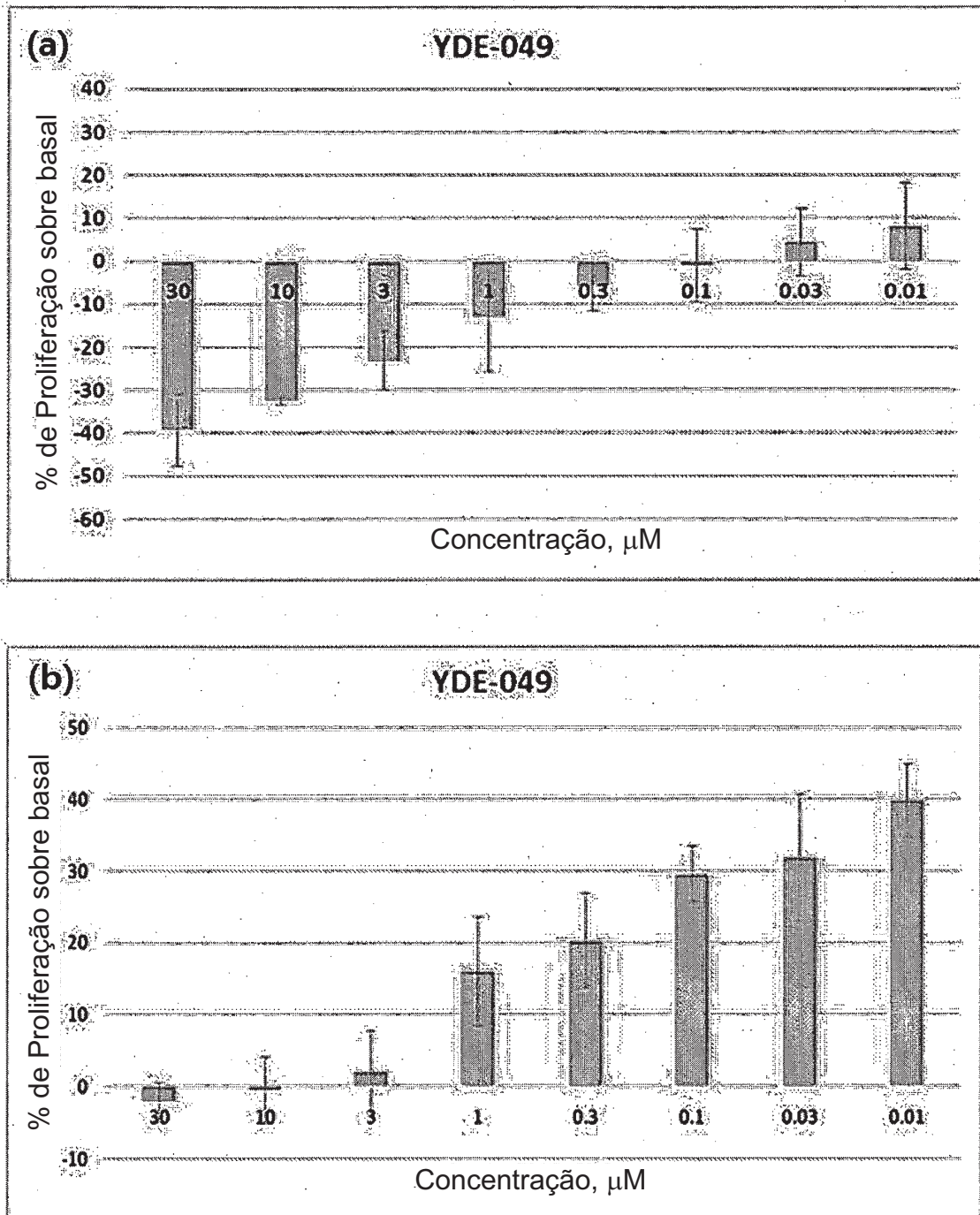


FIG. 165

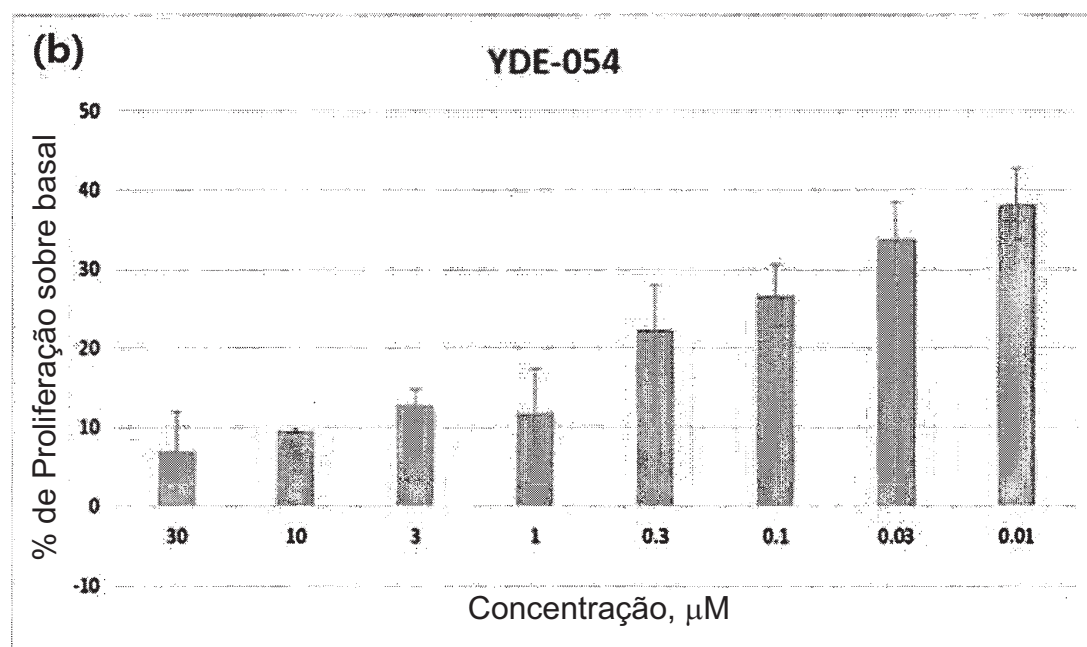
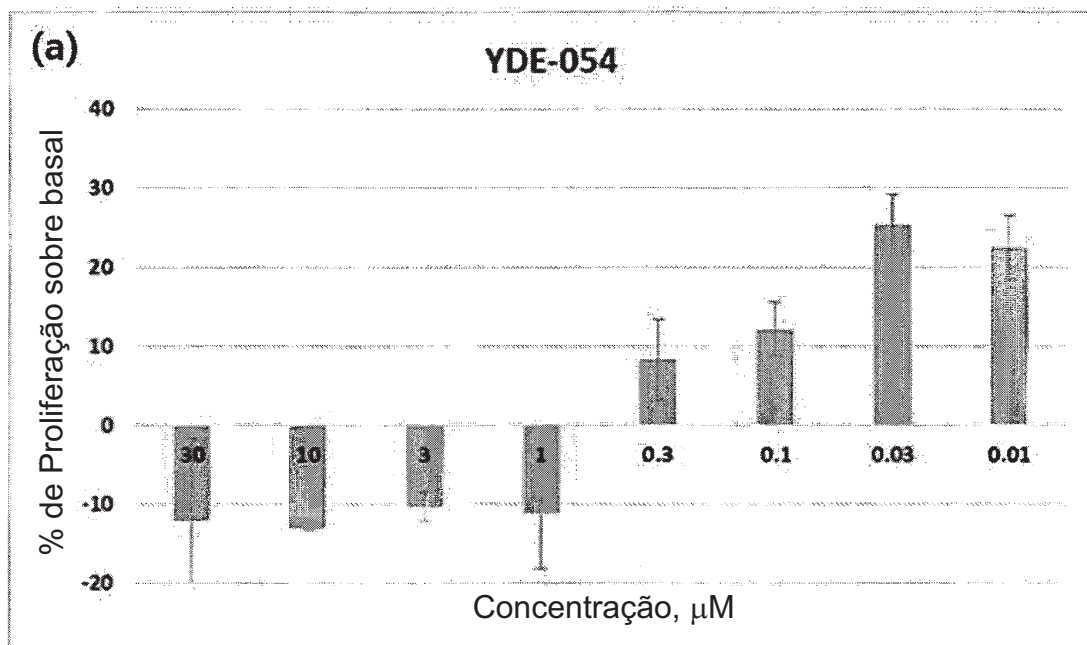


FIG. 166

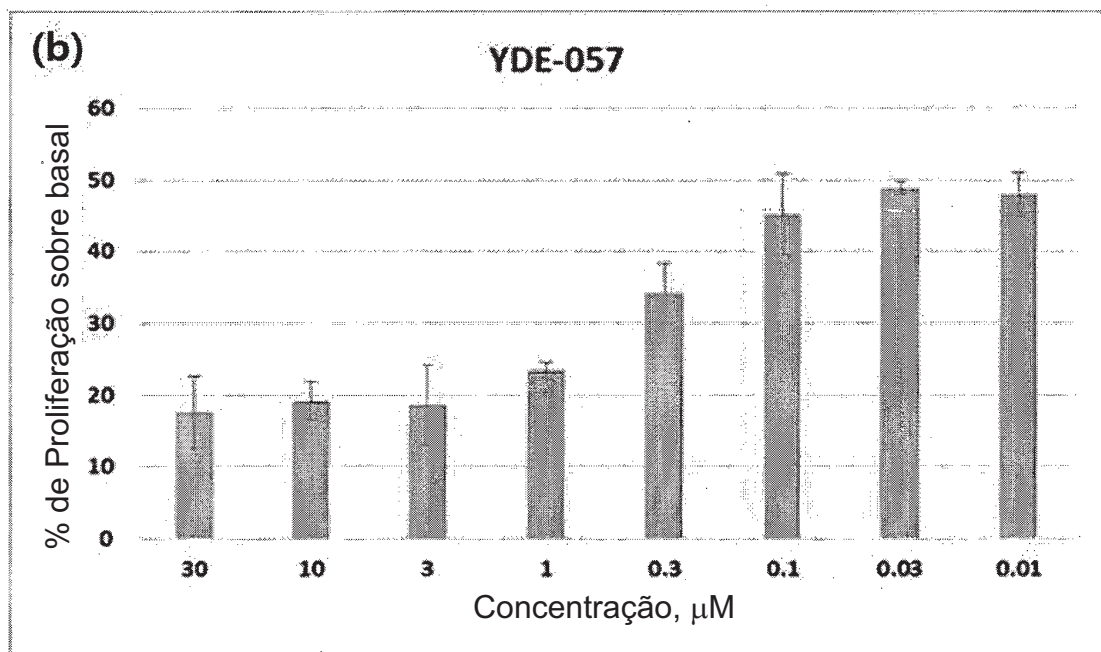
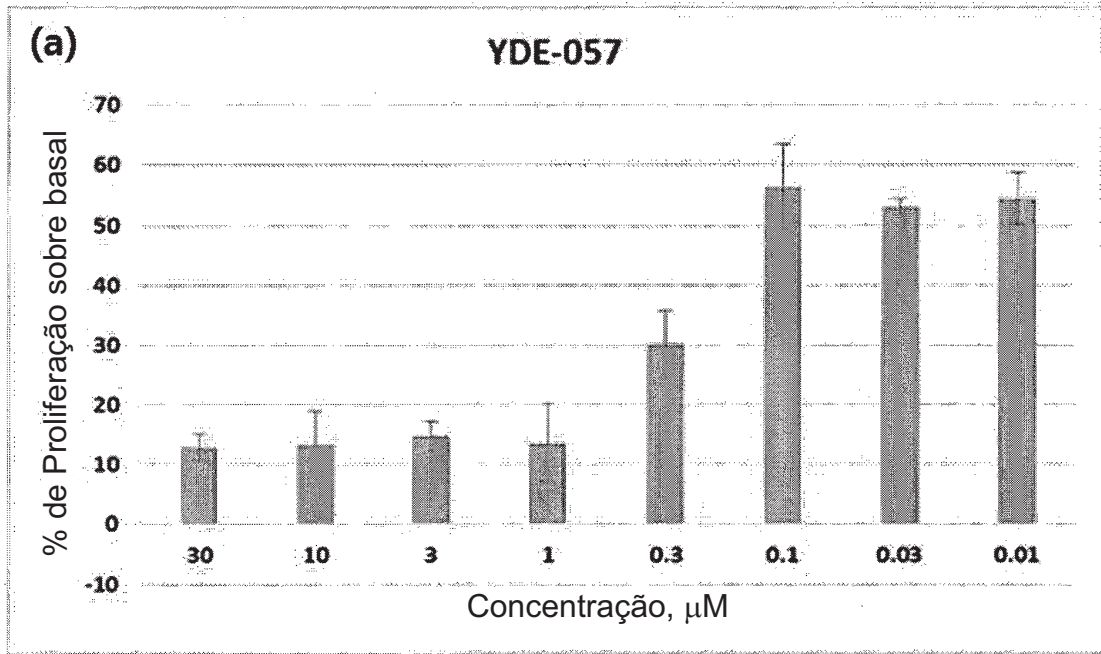


FIG. 167

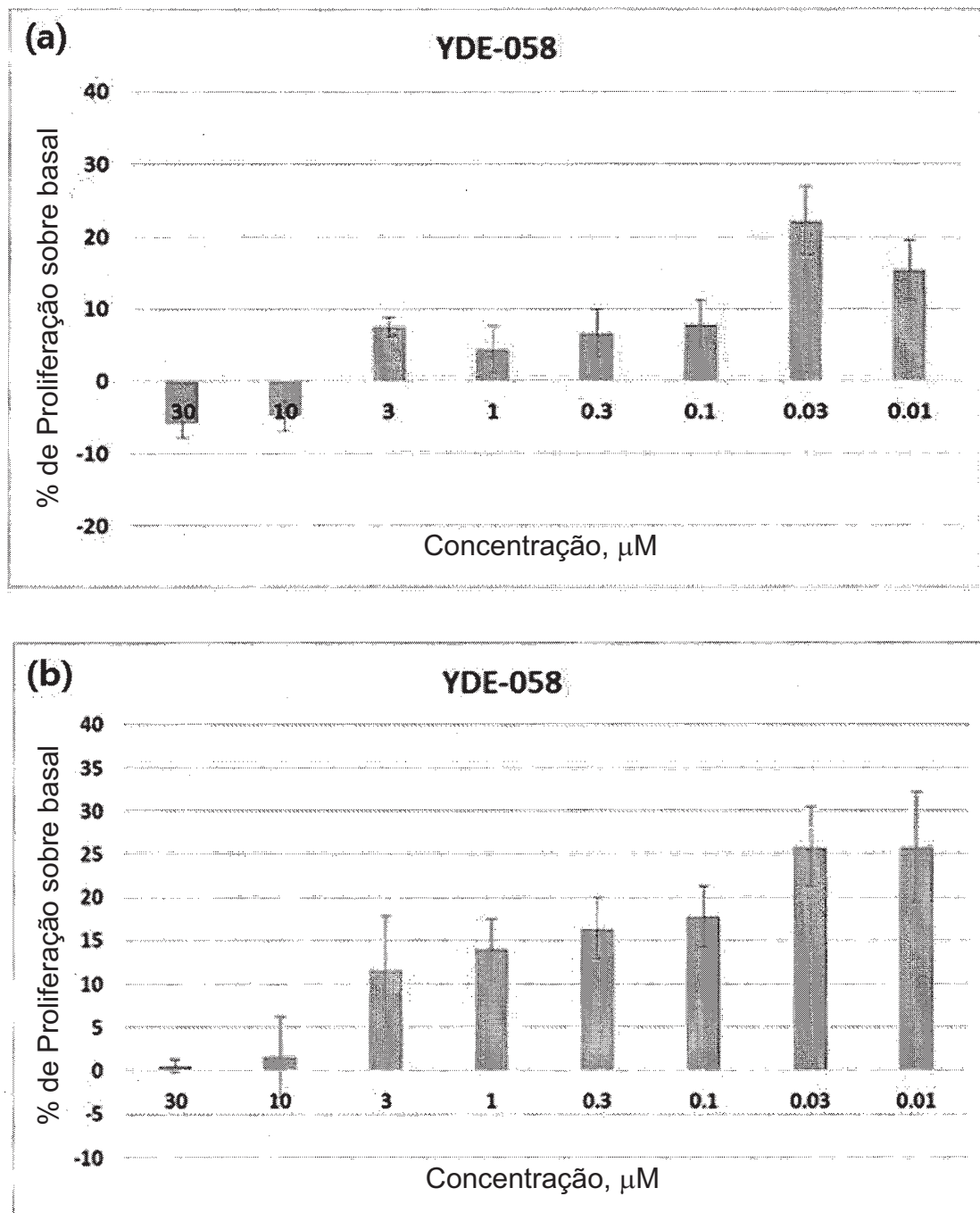


FIG. 168

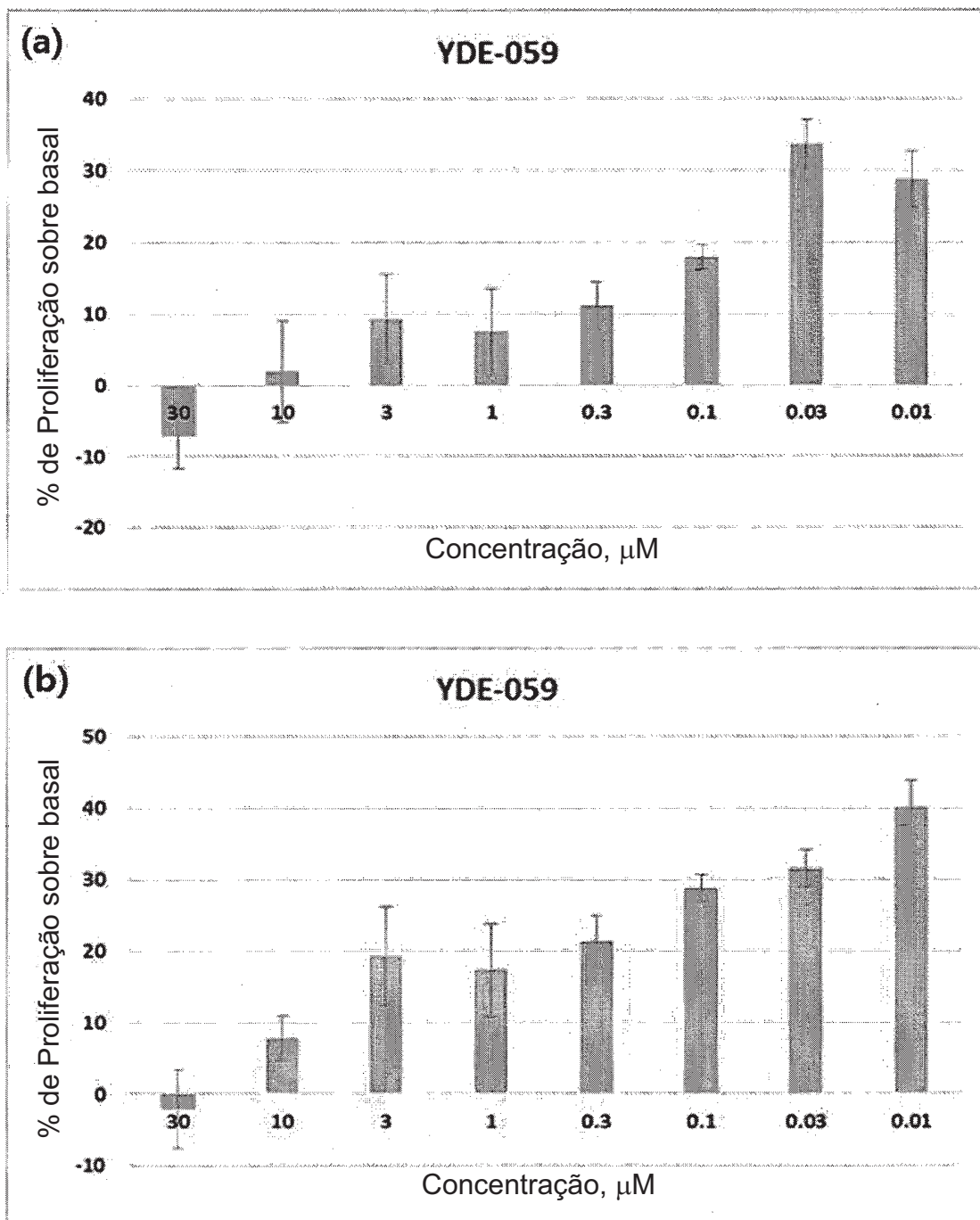


FIG. 169

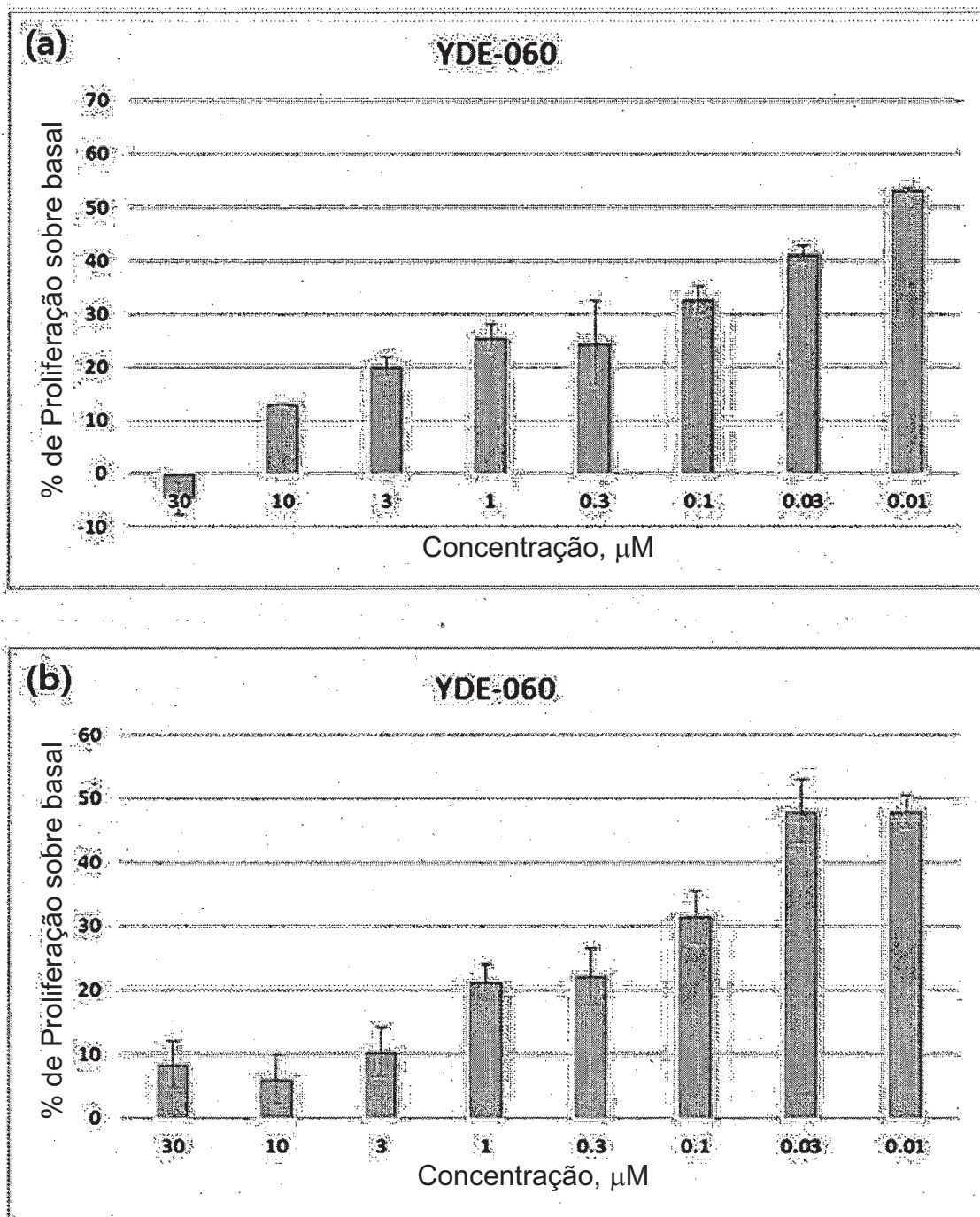


FIG. 170

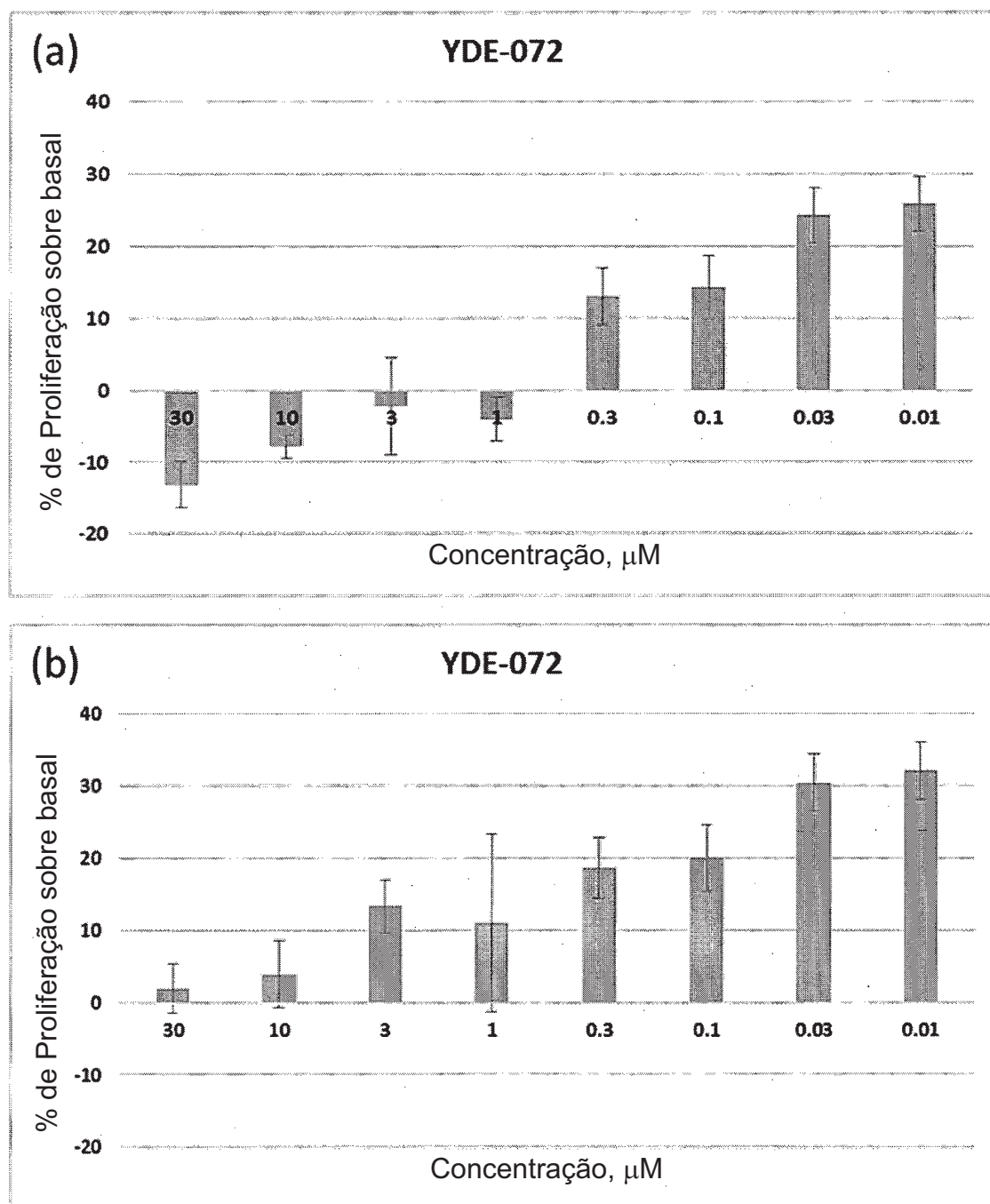


FIG. 171

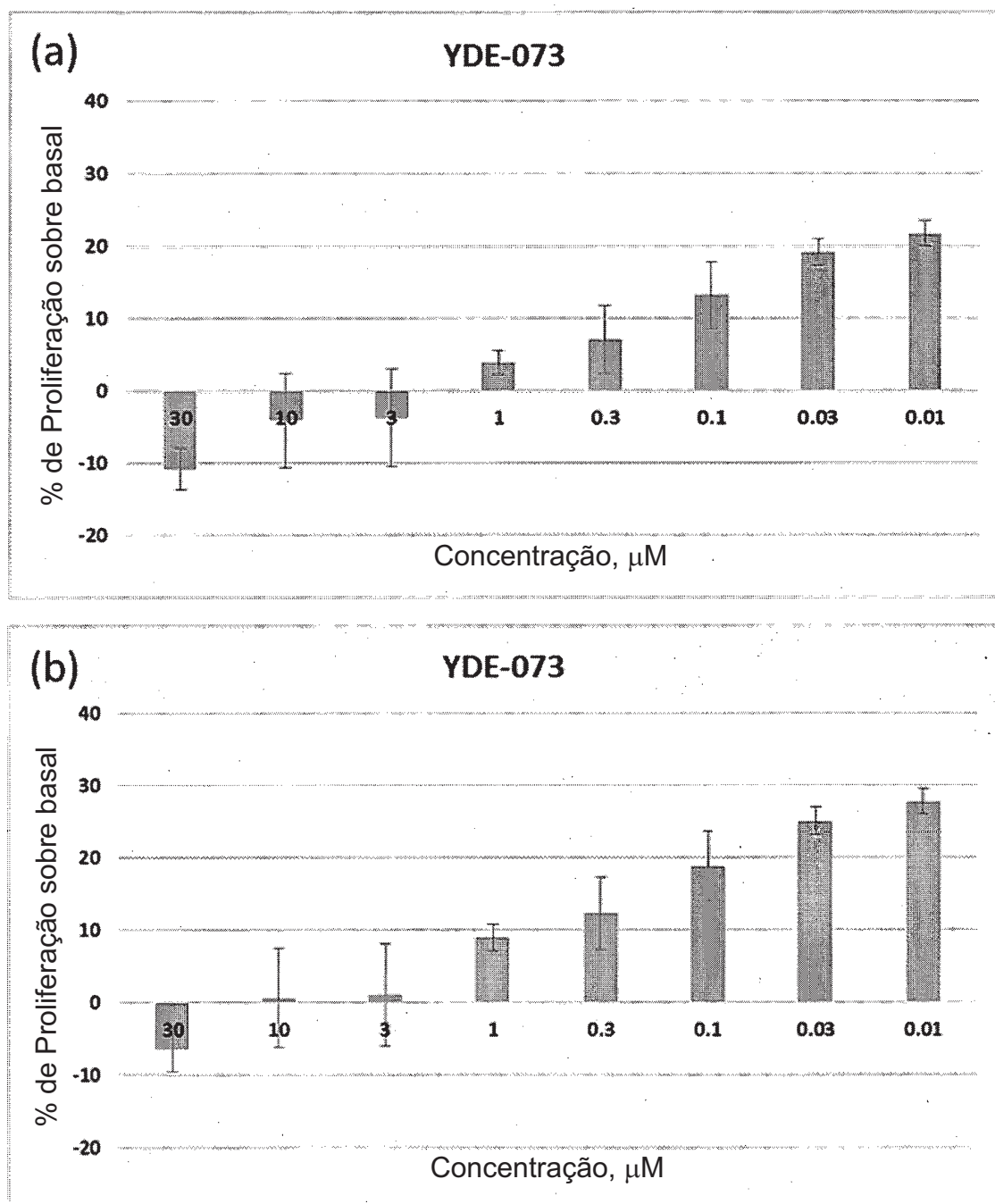


FIG. 172

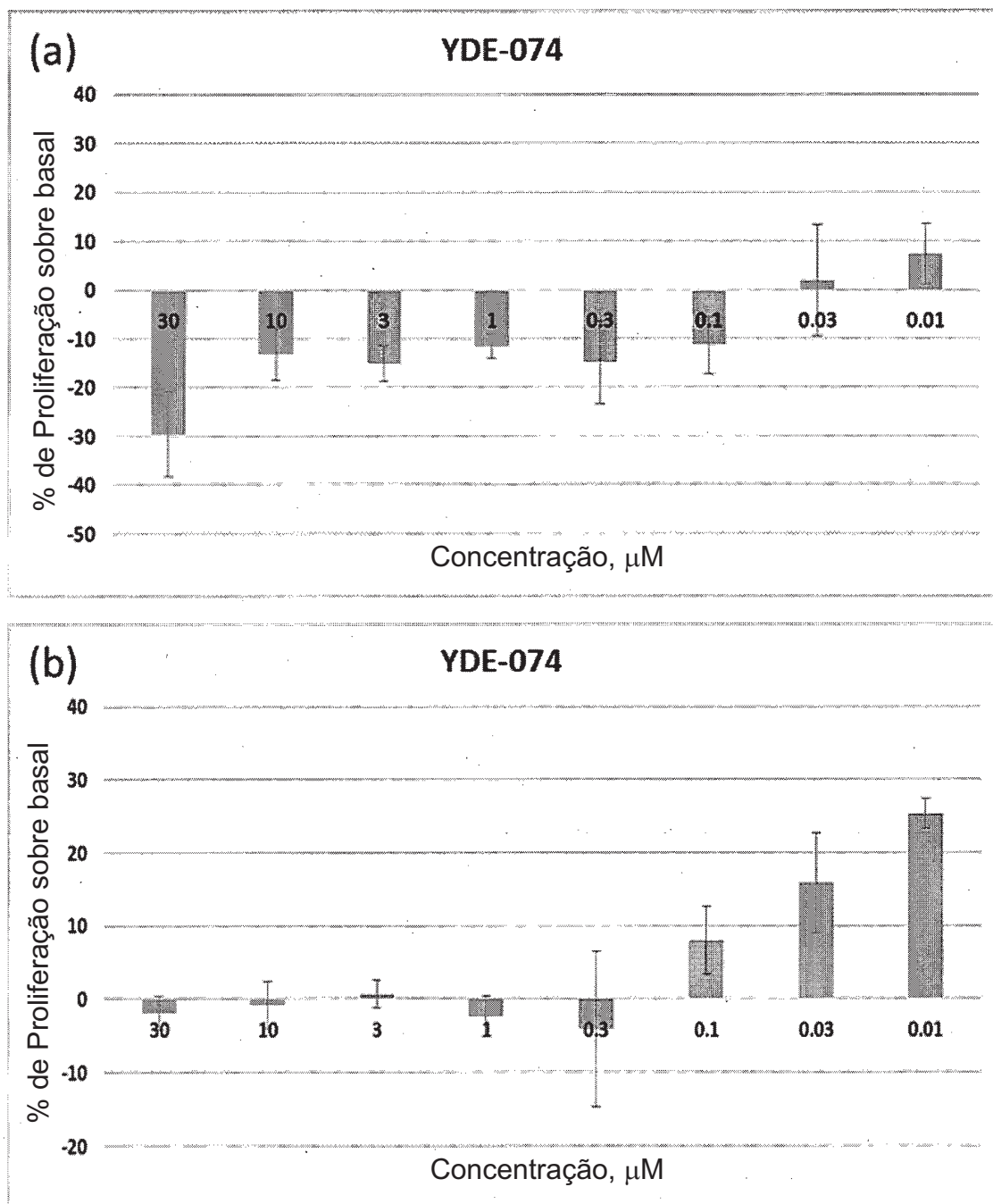
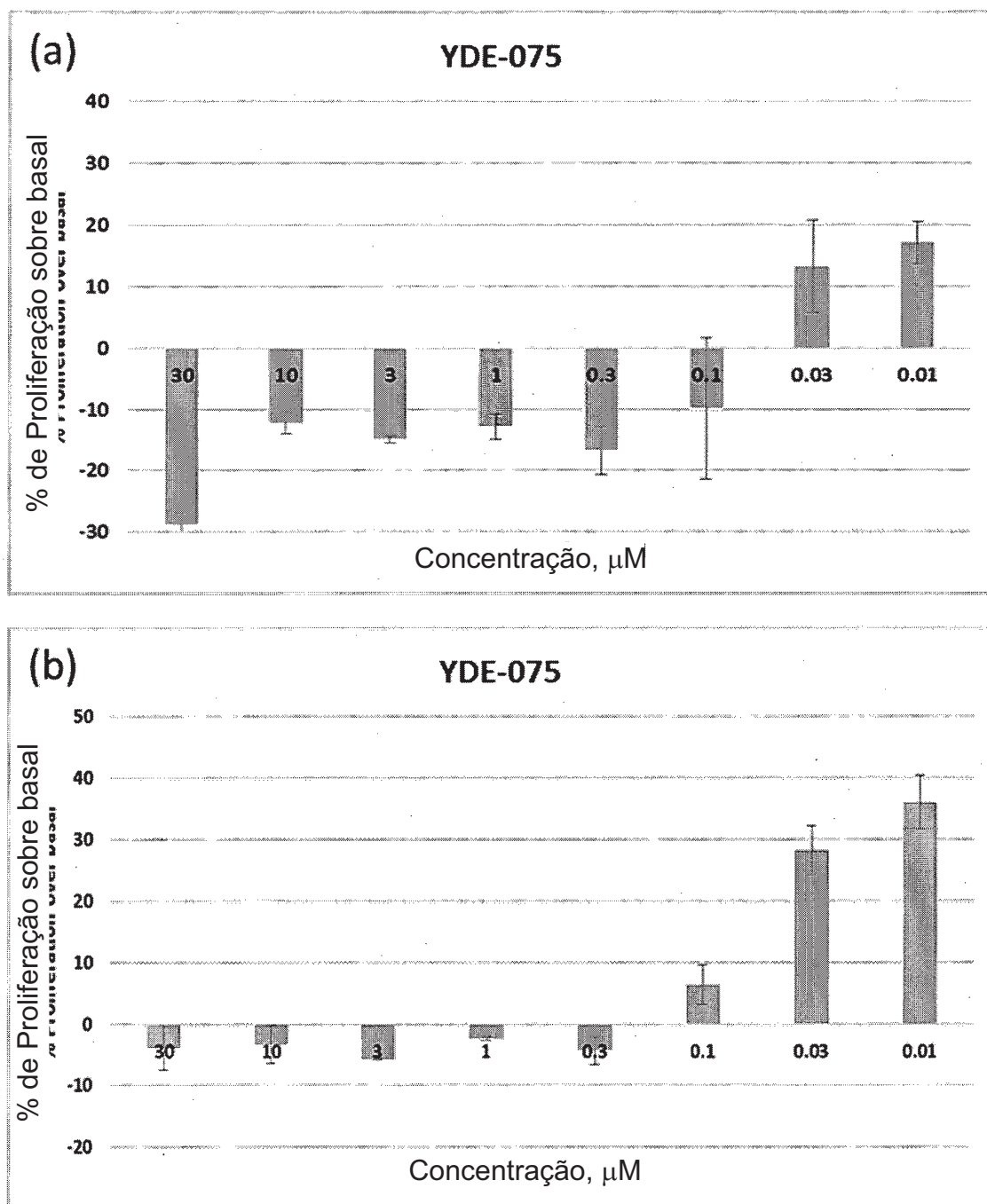


FIG. 173



## RESUMO

Patente de Invenção: **"PEPTÍDEO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS OCULARES COMPREENDENDO O MESMO PEPTÍDEO COMO INGREDIENTE ATIVO"**.

A presente invenção refere-se a um novo peptídeo e uma composição farmacêutica para o tratamento de doença ocular compreendendo o novo peptídeo como um ingrediente farmacêutico. Quando o novo peptídeo da presente invenção é aplicado a um olho, a quantidade da secreção de lágrima é aumentada e uma córnea danificada é curada tal que o novo peptídeo pode ser eficazmente utilizado como um agente terapêutico para doenças oculares.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

### Código de Controle

Campo 1



Campo 2



### Outras Informações:

- Nome do Arquivo: P243304-List. Seq. (Juntada de tradução).txt
- Data de Geração do Código: 04/02/2020
- Hora de Geração do Código: 15:20:02
- Código de Controle:
  - Campo 1: FFB1EBB622812DBC
  - Campo 2: 22CB68F95BEFE4C0