



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

(11) PI 0615358-5 B1



(22) Data do Depósito: 18/08/2006

(45) Data de Concessão: 26/03/2019

(54) Título: USOS DE COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM COPOLÍMERO BIOCAMPATÍVEL PO-LI(LACTÍDEO-CO-GLICOLÍDEO) E EXENDINA-4.

(51) Int.Cl.: A61K 38/26; A61K 9/00; A61P 3/10; A61P 3/04.

(30) Prioridade Unionista: 03/03/2006 US 60/779,216; 19/08/2005 US 60/709,604.

(73) Titular(es): ASTRAZENECA PHARMACEUTICALS LP.

(72) Inventor(es): LEIGH MACCONELL; KRISTIN TAYLOR; MARK FINEMAN.

(86) Pedido PCT: PCT US2006032354 de 18/08/2006

(87) Publicação PCT: WO 2007/024700 de 01/03/2007

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/02/2008

(57) Resumo: MÉTODOS PARA TRATAR DIABETES E REDUZIR O PESO CORPORAL. A presente invenção refere-se a métodos para reduzir o peso corporal, alterando a composição do corpo, tratar diabetes, reduzindo HbA1c~ e reduzir a média diária de glicose do sangue pelo uso de exendinas, agonistas de exendina ou agonistas análogos de exendina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USOS DE COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM COPOLÍMERO BIO-COMPATÍVEL PO-LI(LACTÍDEO-CO-GLICOLÍDEO) E EXENDIN-4".

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

[001] O presente pedido de patente reivindica prioridade para o Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos 60/709.604 depositado no dia 19 de agosto de 2005 e o Pedido de Patente Provisório dos Estados Unidos 60/779.216, depositado no dia 3 de março de 2006, cada um dos quais é incorporado por referência em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se aos campos de medicina, saúde e nutrição. Mais particularmente, a presente invenção refere-se aos métodos e composições para tratar e reduzir o peso corporal ou alterar a composição corporal em um sujeito.

ANTECEDENTES

[003] A obesidade é uma condição que afeta milhões de americanos. Estatísticas recentes do Centro para Controle de Doenças ("CDC") estimam que aproximadamente 65% de todos os americanos estão com excesso de peso ou são obesos e, em geral, acredita-se que esses números estão aumentando. Ser obeso ou estar com excesso de peso pode substancialmente aumentar o risco de morbidade de hipertensão; dislipidemia; diabetes tipo 2; doença cardíaca das coronárias; acidente vascular cerebral; doença da vesícula biliar; osteoartrite; apnéia do sono e problemas respiratórios; e cânceres do endométrio, mama, próstata e cólon. Pesos corporais mais altos são também associados com aumentos de mortalidade de todas as causas. Além do mais, ser obeso ou estar com excesso de peso pode fa-

zer a pessoa ter uma auto-imagem negativa sobre ele ou ela.

[004] Em seres humanos, pacientes que estão com excesso de peso ou obesos são considerados aqueles com um Índice de Massa Corporal (IMB) igual ou superior a 25. IMB é uma medida comum que expressa o relacionamento (ou proporção) de peso e altura. É uma fórmula matemática em que o peso corporal de uma pessoa em quilogramas é dividido pelo quadrado de sua altura em metros (*isto é, peso/(altura)²*). Indivíduos com um BMI de 25 a 29,9 são considerados com excesso de peso, enquanto indivíduos com um BMI de 30 ou mais são considerados obesos.

[005] De acordo com as Diretrizes Clínicas do NHI (NIH Clinical Guidelines) sobre a Identificação, Avaliação e Tratamento do Excesso de Peso e Obesidade em Adultos, todos os adultos (com a idade de 18 anos ou mais velhos) que têm um IMB de 25 ou mais são considerados em risco de morte prematura e deficiência física em consequência de estar com excesso de peso ou obeso. Esses riscos para a saúde aumentam ainda mais à medida que a gravidade da obesidade de um indivíduo aumenta.

[006] Por essas razões, existe um enorme interesse de tratar a obesidade. As terapias existentes incluem dietas e exercícios padrão, dietas de calorias muito baixas, terapia comportamental, repressores de apetite envolvendo farmacoterapia, fármacos termogênicos, inibidores de absorção de alimento, aparelhos mecânicos tais como **"jaw wiring"**, **"waist cords"** e balões, e cirurgia, tal como marcapasso gástrico. Jung and Chong, *Clinical Endocrinology*, 35:11-20 (1991); Bray, *Am. J. Clin. Nutr.*, 55:538S-544S (1992). Entretanto, métodos adicionais para reduzir o peso ou tratar a obesidade ainda são necessários.

[007] Em geral, entretanto, enquanto a perda de gordura corporal é desejada, a perda de massa corporal sem gordura e em particular proteína, não é. A massa corporal sem gordura é constituída de mús-

culos, órgãos vitais, ossos, tecidos conjuntivos e outros não gordurosos do corpo. A massa corporal sem gordura é 50-60% de músculo em peso, com a maioria dos músculos sendo músculos esqueléticos. A massa corporal sem gordura é altamente ativa, metabólica e fisiologicamente, e acredita-se que a perda de massa corporal sem gordura é nociva para a saúde do indivíduo. Um aumento na massa corporal sem gordura ajuda a aumentar o metabolismo e dessa maneira ajuda na perda de peso e manutenção de qualquer redução de peso. Dessa forma, durante o processo de perda de peso, é desejável que a perda de massa corporal sem gordura seja evitada ou minimizada.

[008] A restrição calórica, independente de sua forma, é muitas vezes associada com o catabolismo da proteína corporal resultando em um equilíbrio de nitrogênio negativo e uma perda da massa corporal sem gordura. Dietas complementadas com proteína têm sido usadas como um meio de diminuir a perda de nitrogênio durante a restrição calórica. Jejum modificado poupando proteína tem sido reportado como eficaz para a redução de peso em adolescentes; entretanto, essas dietas podem produzir somente poupança moderada de nitrogênio. Lee et al., *Clin. Pediatr.*, 31:234-236, 1992.

[009] Diabetes mellitus é uma doença metabólica séria que é definida pela presença de níveis de glicose cronicamente elevados (hiperglicemia). Esse estado de hiperglicemia é o resultado de uma falta relativa ou absoluta de atividade do hormônio peptídeo, a insulina. A insulina é produzida e secretada pelas células β do pâncreas. Consta que a insulina promove a utilização da glicose, a síntese de proteínas e a formação e o armazenamento da energia do carboidrato como o glicogênio. A glicose é armazenada no corpo como glicogênio, uma forma de glicose polimerizada, que pode ser re-convertida em glicose para atender os requisitos do metabolismo. Sob condições normais, a insulina é secretada em uma taxa basal e em taxas aumentadas, em

seguida à estimulação, todas para manter a homeostase metabólica pela conversão de glicose em glicogênio.

[0010] O termo diabetes mellitus abrange diversos estados hiperglicêmicos diferentes. Esses estados incluem diabetes Tipo I (diabetes mellitus dependente de insulina ou IDDM) e Tipo II (diabetes mellitus não dependente de insulina ou NIDDM). A hiperglicemia presente em indivíduos com diabetes Tipo I é associada com níveis de insulina deficientes, reduzidos ou não-existentes que são insuficientes para manter os níveis de glicose do sangue dentro da faixa fisiológica. O Tratamento de diabetes Tipo I envolve a administração de doses de reposição de insulina, geralmente por uma via parenteral. A hiperglicemia, presente em indivíduos com diabetes Tipo II, é inicialmente associada com níveis de insulina normais ou elevados; entretanto, esses indivíduos são incapazes de manter a homeostase metabólica devido a um estado de resistência à insulina nos tecidos periféricos e no fígado e, à medida que a doença avança, devido a uma deterioração progressiva das células β pancreáticas que são responsáveis pela secreção de insulina. Dessa maneira, a terapia inicial da diabetes Tipo II pode ser com base em mudanças na dieta e no estilo de vida acrescida pela terapia com agentes hipoglicêmicos orais tais como sulfoniluréias. A terapia com insulina é entretanto muitas vezes requerida, especialmente nos últimos estágios da doença, a fim de produzir algum controle da hiperglicemia e minimizar as complicações da doença.

[0011] Exendinas são peptídeos encontrados na saliva do monstro Gila, um lagarto endógeno do Arizona, e o Lagarto Mexicano *Beaded*. A Exendina-3 está presente na saliva de *Heloderma horridum*, e a exendina-4 está presente na saliva de *Heloderma suspectum* (Eng, J., et al., *J. Biol. Chem.*, 265:20259-62, 1990; Eng, J., et al., *J. Biol. Chem.*, 267:7402-05, 1992). As exendinas têm alguma similaridade de seqüência de aminoácidos para diversos membros da família de pep-

tídeos do tipo glucagon, com a identidade de aminoácido mais alta, 53%, sendo para GLP-1 (Goke, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 268:19650-55, 1993).

[0012] A exendina-4 é um potente agonista receptor de GLP-1 *in vitro*. O peptídeo também estimula a liberação de somatostatina e inibe a liberação de gastrina em estômagos isolados (Goke, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 268:19650-55, 1993; Schepp, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 69:183-91, 1994; Eissele, *et al.*, *Life Sci.*, 55:629-34, 1994). Descobriu-se que a exendina-3 e a exendina-4 são agonistas receptores de GLP-1 na estimulação da produção de cAMP em, e liberação de amilase de, células pancreáticas acinar (Malhotra, R., *et al.*, *Regulatory Peptides*, 41:149-56, 1992; Raufman, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 267:21432-37, 1992; Singh, *et al.*, *Regulatory Peptides*, 53:47-59, 1994). O uso das atividades insulínótropicas de exendina-3 e exendina-4 para o tratamento de diabetes mellitus e prevenção de hiperglicemia tem sido proposto (Eng, U.S. Pat. No. 5,424,286). Foi proposta a administração de exendinas duas vezes por dia ou ininterrupta (Patente U.S. Nº 6.924.264 e Pedido de Patente U.S. Pat. No. 20040053819).

[0013] Portanto, existe a necessidade de métodos para reduzir o peso corporal e, em particular, para reduzir o peso em sujeitos que sofrem de diabetes. De particular interesse são os métodos de redução de peso corporal que poupam a massa corporal sem gordura. Aqui a seguir estão descritos métodos para atender essas necessidades.

SUMÁRIO

[0014] Em uma modalidade é provido um método para redução do peso corporal que compreende administrar para um sujeito com necessidade de redução do peso corporal, ou um sujeito que deseja reduzir seu peso corporal, uma formulação que compreende uma quantidade de pelo menos uma exendina, um agonista de exendina ou agonista análogo de exendina suficientes para manter uma concentra-

ção média de plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em outras modalidades, concentração média de plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é a partir de cerca de 25 pg/ml a cerca de 600 pg/ml, a partir de cerca de 170 pg/ml a cerca de 600 pg/ml ou a partir de cerca de 170 pg/ml a cerca de 350 pg/ml. Em modalidades adicionais, a concentração média de plasma é pelo menos cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, pelo menos cerca de 75 pg/ml, pelo menos cerca de 85 pg/ml, pelo menos cerca de 100 pg/ml, pelo menos cerca de 150 pg/ml, pelo menos cerca de 170 pg/ml, pelo menos cerca de 175 pg/ml, pelo menos cerca de 200 pg/ml, pelo menos cerca de 225 pg/ml pelo menos cerca de 250 pg/ml, pelo menos cerca de 300 pg/ml, pelo menos cerca de 350 pg/ml, pelo menos cerca de 400 pg/ml, pelo menos cerca de 450 pg/ml, pelo menos cerca de 500 pg/ml pelo menos cerca de 550 pg/ml, ou pelo menos cerca de 600 pg/ml. Em ainda outras modalidades, a concentração média de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/lítro, maior do que 50 pmols/lítro, maior do que 60 pmols/lítro, maior do que 70 pmols/lítro, maior do que 80 pmols/lítro, maior do que 90 pmols/lítro, maior do que 100 pmols/ lítro, maior do que 110 pmols/lítro, maior do que 120 pmols/lítro, maior do que 130 pmols/lítro, maior do que 140 pmols/lítro, ou maior do que 150 pmols/ lítro. Em ainda modalidades adicionais, a concentração média de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/lítro porém menos do que 150 pmols/lítro ou maior do

que 40 pmols/litro porém menor do que 80 pmols/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo redução de peso, equivalente ao observado com uma dada concentração de exendina-4. Em modalidades adicionais, o sujeito sofre de diabetes ou tolerância a glicose comprometida.

[0015] Outra modalidade provê um método para redução do peso corporal em um sujeito compreendendo administrar para o sujeito com necessidade de redução do peso corporal, ou desejoso de redução do peso corporal, uma quantidade de uma formulação contendo pelo menos uma exendina, um análogo de exendina ou agonista análogo de exendina, suficiente para manter uma concentração mínima de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina, de pelo menos cerca de 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em modalidades adicionais, a concentração de plasma de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é mantida maior do que ou igual a cerca de 25 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 65 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 75 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 85 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 100 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 150 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 170 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 175 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 200 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 225 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de

250 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 300 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 350 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 400 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 450 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 500 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 550 pg/ml ou maior do que ou igual a cerca de 600 pg/ml. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Em ainda outras modalidades, a concentração mínima de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, maior do que 50 pmols/litro, maior do que 60 pmols/litro, maior do que 70 pmols/litro, maior do que 80 pmols/litro, maior do que 90 pmols/litro, maior do que 100 pmols/litro, maior do que 110 pmols/litro, maior do que 120 pmols/litro, maior do que 130 pmols/litro, maior do que 140 pmols/litro, ou maior do que 150 pmols/litro. Em ainda modalidades adicionais, a concentração mínima de plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, porém menos do que 150 pmols/litro ou maior do que 40 pmols/litro porém menos do que 80 pmols/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo redução de peso, equivalente àquela observada com uma dada concentração de exendina-4. Em modalidades adicionais, o sujeito sofre de diabetes ou tolerância à glicose comprometida.

[0016] Modalidades adicionais provêm um método para alterar a composição corporal, por exemplo redução da taxa de gordura corpo-

ral para tecidos sem gordura em um indivíduo que compreende administrar para um sujeito com necessidade de alterar a composição corporal, ou desejoso de alterar a composição corporal, uma quantidade de uma formulação contendo pelo menos uma exendina, análogo de exendina ou agonista análogo de exendina, suficiente para manter uma concentração média ou mínima de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em modalidades adicionais, a concentração média ou mínima de plasma de pelo menos uma exendina, um agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é pelo menos cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, cerca de 75 pg/ml, cerca de 85 pg/ml, cerca de 100 pg/ml, cerca de 150 pg/ml, cerca de 170 pg/ml, cerca de 175 pg/ml, cerca de 200 pg/ml, cerca de 225 pg/ml, cerca de 250 pg/ml, cerca de 300 pg/ml, cerca de 350 pg/ml, cerca de 400 pg/ml, cerca de 450 pg/ml, cerca de 500 pg/ml, cerca de 550 pg/ml, ou cerca de 600 pg/ml. Em outras modalidades, a concentração média ou mínima da exendina, de agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml and 350 pg/ml. Em ainda outras modalidades, a concentração média ou mínima de plasma da exendina, de agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, maior do que 50 pmols/litro, maior do que 60 pmols/litro, maior do que 70 pmols/litro, maior do que 80 pmols/litro, maior do que 90 pmols/litro, maior do que 100 pmols/litro, maior do que 110 pmols/litro, maior do que 120 pmols/litro, maior do que 130 pmols/litro, maior do que 140 pmols/litro,

ou maior do que 150 pmols/litro. Em ainda outras modalidades, a concentração média ou mínima de plasma da exendina, de agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro porém menos do que 150 pmols/litro ou maior do que 40 pmols/ litro, porém menos do que 80 pmols/litro. Em uma modalidade, a exendina, o agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, de agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo alteração na composição corporal, equivalente àquela observada com uma dada concentração de exendina-4. Em modalidades adicionais, o sujeito sofre de diabetes ou tolerância à glicose comprometida.

[0017] Modalidades adicionais provêm um método para tratar diabetes, por exemplo, tipo I, tipo II, ou diabetes gestacional, em um sujeito com necessidade do mesmo, compreendendo administrar para o dito sujeito uma quantidade de uma formulação contendo pelo menos uma exendina, um análogo de exendina ou agonista análogo de exendina, suficiente para manter uma concentração média ou mínima de plasma da exendina, de agonista de exendina ou agonista análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em uma modalidade, o sujeito com necessidade do mesmo é também obeso ou desejoso ou com necessidade de redução peso corporal. Em modalidades adicionais, a concentração média ou mínima de plasma de pelo menos uma exendina, um agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é pelo menos cerca de 25

pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, cerca de 75 pg/ml, cerca de 85 pg/ml, cerca de 100 pg/ml, cerca de 150 pg/ml, 170 pg/ml, 175 pg/ml, cerca de 200 pg/ml, cerca de 225 pg/ml, cerca de 250 pg/ml, cerca de 300 pg/ml, cerca de 350 pg/ml, cerca de 400 pg/ml, cerca de 450 pg/ml, cerca de 500 pg/ml, cerca de 550 pg/ml, ou cerca de 600 pg/ml. Em outras modalidades, a concentração média ou mínima de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Em ainda outras modalidades, a concentração média ou mínima de plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, maior do que 50 pmols/litro, maior do que 60 pmols/litro, maior do que 70 pmols/litro, maior do que 80 pmols/litro, maior do que 90 pmols/litro, maior do que 100 pmols/litro, maior do que 110 pmols/litro, maior do que 120 pmols/litro, maior do que 130 pmols/litro, maior do que 140 pmols/litro, ou maior do que 150 pmols/litro. Em ainda modalidades adicionais, a concentração média ou mínima de plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, porém menor do que 150 pmols/litro ou maior do que 40 pmols/litro porém menor do que 80 pmols/litro. Em uma modalidade, exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo redução de peso, diminuição da glicose de jejum, redução de excursões de glicose pós-prandial, etc., equivalente àquela observada com uma dada concentração de exendina-4.

[0018] Ainda outra modalidade provê um método para redução da hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) em um sujeito com necessidade do mesmo compreendendo administrar para o dito sujeito uma quantidade de

uma formulação contendo pelo menos uma exendina, um análogo de exendina ou um agonista análogo de exendina, suficiente para manter uma concentração média ou mínima de plasma da exendina, um análogo de exendina ou um agonista análogo de pelo menos cerca de 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em uma modalidade, o sujeito com necessidade do mesmo é também obeso ou desejoso ou com necessidade de redução do peso corporal. Em modalidades adicionais, concentração média ou ininterrupta de plasma de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é pelo menos cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, cerca de 75 pg/ml, cerca de 85 pg/ml, cerca de 100 pg/ml, cerca de 150 pg/ml, cerca de 170 pg/ml, cerca de 175 pg/ml, cerca de 200 pg/ml, cerca de 225 pg/ml, cerca de 250 pg/ml, cerca de 300 pg/ml, cerca de 350 pg/ml, cerca de 400 pg/ml, cerca de 450 pg/ml, cerca de 500 pg/ml, cerca de 550 pg/ml ou cerca de 600 pg/ml. Em outras modalidades, a concentração média ou mínima de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Em ainda outras modalidades, a concentração média ou mínima de plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, maior do que 50 pmols/litro, maior do que 60 pmols/litro, maior do que 70 pmols/litro, maior do que 80 pmols/litro, maior do que 90 pmols/litro, maior do que 100 pmols/litro, maior do que 110 pmols/litro, maior do que 120 pmols/litro, maior do que 130 pmols/litro, maior do que 140 pmols/litro, ou maior do que 150 pmols/litro. Em ainda outras modalidades, a concentração média ou

mínima de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro porém menor do que 150 pmols/litro ou maior do que 40 pmols/ litro porém menor do que 80 pmols/litro. Em uma modalidade, a exendina, o agonista de exendina ou o agonista análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, de agonista de exendina ou agonista análogo de exendina é a concentração de uma exendina, um agonista de exendina ou agonista análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo redução de HbA_{1c}, equivalente àquela observada com uma dada concentração de exendina-4.

[0019] Ainda outra modalidade provê um meio de reduzir o aumento na glicose sangüínea pós-prandial quando comparado à glicose sangüínea pré-prandial ou de jejum em sujeitos em necessidade do mesmo, por exemplo, sujeitos com diabetes gestacional, tipo I ou tipo II, ou quando comparado a sujeitos que não receberam os métodos, formulações ou medicamentos descritos aqui, compreendendo administrar ao dito sujeito uma quantidade de uma formulação ou medicamento contendo pelo menos uma exendina, análogo de exendina ou agonista de análogo de exendina de pelo menos 50pg/ml por pelo menos 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses ou pelo menos cerca de 6 meses. Em modalidades adicionais, a concentração de plasma mínima ou media de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é pelo menos cerca de 25 pg/ml, cerca de 65 pg/ml, cerca de 75 pg/ml, cerca de 85 pg/ml, cerca de 100 pg/ml, cerca de 150 pg/ml, cerca de 170 pg/ml, cerca de 175 pg/ml, cerca de 200 pg/ml, cerca de 225 pg/ml, cerca de 250

pg/ml, cerca de 300 pg/ml, cerca de 350 pg/ml, cerca de 400 pg/ml, cerca de 450 pg/ml, cerca de 500 pg/ml, cerca de 550 pg/ml, ou cerca de 600 pg/ml. Em outras modalidades, a concentração mínima ou média da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração de plasma mínima ou média da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração de plasma mínima ou média da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, o sujeito em necessidade do mesmo é obeso ou é ansioso ou em necessidade de reduzir o peso corporal. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, reduzir excursões da glicose circulante pós-prandial, equivalente àquelas observadas com uma dada concentração de exendina-4.

[0020] Uma modalidade adicional provê um método para reduzir totalmente a concentração de glicose sanguínea diária em um sujeito em necessidade do mesmo, por exemplo, um sujeito com diabetes gestacional, tipo I e tipo II, compreendendo administrar ao dito sujeito

uma quantidade de uma formulação ou medicamento contendo pelo menos uma exendina, análogo de exendina ou agonista de análogo de exendina, suficiente para manter uma concentração de plasma média ou mínima da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em modalidades adicionais, a concentração de plasma média ou mínima de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo exendina é pelo menos cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, pelo menos cerca de 75 pg/ml, pelo menos cerca de 85 pg/ml, pelo menos cerca de 100 pg/ml, pelo menos cerca de 150 pg/ml, pelo menos cerca de 170 pg/ml, pelo menos cerca de 175 pg/ml, pelo menos cerca de 200 pg/ml, pelo menos cerca de 225 pg/ml, pelo menos cerca de 250 pg/ml, pelo menos cerca de 300 pg/ml, pelo menos cerca de 350 pg/ml, pelo menos cerca de 400 pg/ml, pelo menos cerca de 450 pg/ml, pelo menos cerca de 500 pg/ml, pelo menos cerca de 550 pg/ml ou pelo menos cerca de 600 pg/ml. Em outras modalidades, a concentração média ou mínima da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração de plasma média ou mínima da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmo-

les/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração de plasma média ou mínima da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, o sujeito em necessidade do mesmo é obeso ou é ansioso ou em necessidade de reduzir o peso corporal. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, reduzir concentrações médias de glicose sangüínea diária, equivalente àquelas observadas com a dada concentração de exendina-4.

[0021] Em modalidades adicionais, qualquer uma das concentrações de plasma média ou mínima acima de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo exendina é mantida entre cerca de 12 horas, um dia, uma semana ou um mês e cerca de um ano. Em outras modalidades, qualquer uma das concentrações de plasma média ou prolongada acima são mantidas por pelo menos 3 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 1 semana, pelo menos 2 semanas, pelo menos 3 semanas, pelo menos um mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 3 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos 7 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 9 meses, pelo menos 10 meses, pelo menos 11 meses ou pelo menos um ano.

[0022] As formulações descritas aqui podem ser administradas por qualquer meio apropriado conhecido na técnica, por exemplo, intravenosa, transmucosa, intranasa, oral, intramuscular, subcutânea ou transdermalmente, por inalação ou por administração pulmonar. Em

uma modalidade, a formulação é uma formulação de longa duração ou liberação prolongada, éto é, a formulação libera a, pelo menos uma, exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina dentro do corpo durante um dado período de tempo, por exemplo, cerca de 1 dias, cerca de 1 semana ou cerca de 1 mês. Em modalidades adicionais, a formulação é administrada uma vez ao dia, dia sim dia não, uma vez por semana, semana sim semana não, a cada três semanas, uma vez ao mês, mês sim mês não ou a cada três meses. Em modalidades adicionais, a formulação compreende um polímero ou açúcar biocompatível, por exemplo, sacarose. Em uma modalidade particular, a formulação é uma formulação de longa duração contendo 5% (p/p) de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina, que é administrada uma vez por semana a uma dose de 2,0 mg. Em outra modalidade particular, a formulação de longa duração contendo 5% (p/p) de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina, é administrada uma vez por semana a uma dose de 0,8 mg. Qualquer formulação para liberação prolongada da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina pode ser usada, incluindo, mas não limitada a, Patente U.S. nº 6.828.303; Publicações de Pedido de Patente U.S. 20060084604, 20060034923, 20060034889 e 20050171503; Publicação de Pedido de Patente Européia EP 1512395 A1; e Publicações de Pedido de Patente Internacional WO2006041538, WO2006017852, WO2005041873, WO2005112633 e WO2005040195.

[0023] Em modalidades adicionais, qualquer um dos métodos ou medicamentos descritos aqui resulta no peso corporal do sujeito sendo reduzido para pelo menos 1%, pelo menos 5%, pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40% ou pelo menos 50%. Em modalidades adicionais, qualquer um dos métodos descritos aqui

resulta no peso corporal do sujeito reduzido para pelo menos cerca de 2,27 kg (5 libras), pelo menos cerca de 4,54 kg (10 libras), pelo menos cerca de 9,07 kg (20 libras), pelo menos cerca de 13,61 kg (30 libras), pelo menos cerca de 18,14 kg (40 libras), pelo menos cerca de 22,68 kg (50 libras), pelo menos cerca de 34,02 kg (75 libras), pelo menos cerca de 45,36 kg (100 libras), pelo menos cerca de 56,70 kg (125 libras), pelo menos cerca de 68,04 kg (150 libras), pelo menos cerca de 79,38 kg (175 libras), ou pelo menos cerca de 90,72 kg (200 libras). Ainda em modalidades adicionais, prática de qualquer um dos métodos descritos aqui resulta em redução de peso, em que menos que cerca de 40%, menos que cerca de 20%, menos que cerca de 10%, menos que cerca de 5%, menos que cerca de 2%, menos que cerca de 1%, ou 0% da perda de peso é devido à perda de massa corporal média.

[0024] Em outras modalidades, HbA_{1c} é reduzido por pelo menos 0,5%, pelo menos 1,0%, pelo menos 1,5%, pelo menos 2,0%, pelo menos 2,5% ou pelo menos 3,0%. Em modalidades adicionais, HbA_{1c} é reduzido a menos que 7,5%, menos que 7,0%, menos que 6,5%, menos que 6,0%, menos que 5,5%, menos que 5,0%, menos que 4,5% ou menos que 4,0%. Ainda em outra modalidade, níveis médios de glicose pós-prandial não excedem 175 mg/dl, 170 mg/dl, 165 mg/dl, 160 mg/dl, 155 mg/dl ou 150 mg/dl. Em outra modalidade, concentração média total de glicose sangüínea diária é menor que 175 mg/dl, menor que 165 mg/dl, menor que 160 mg/dl, menor que 155 mg/dl, menor que 150 mg/dl, menor que 145 mg/dl, menor que 140 mg/dl, menor que 135 mg/dl, menor que 130 mg/dl, menor que 125 mg/dl, menor que 120 mg/dl, menor que 110 mg/dl ou menor que 100 mg/dl. Ainda em outra modalidade, níveis de glicose de jejum são reduzidos a menos que 200 mg/dl, menos que 190 mg/dl, menos que 180 mg/dl, menos que 170 mg/dl, menos que 160 mg/dl, menos que 150 mg/dl, menos que 140 mg/dl, menos que 130 mg/dl, menos que 120 mg/dl, me-

nos que 110 mg/dl, menos que 100 mg/dl, menos que 90 mg/dl, ou menos que 80 mg/dl.

[0025] Modalidades adicionais determinam que a exendina, análogo de exendina ou agonista de análogo de exendina é uma ou mais de exendina-3, exendina-4 ou um agonista de análogo de exendina. Em algumas modalidades, a exendina, análogo de exendina ou agonista de análogo de exendina não são exendina-3 ou exendina-4. Em modalidades adicionais, agonistas de análogo de exendina são aqueles descritos por qualquer um de SEQ ID NOs 3 a 22. Em outras modalidades, o sujeito está com sobrepeso ou é obeso. Em algumas modalidades, métodos descritos aqui também determinam que a exendina, análogo de exendina ou agonista de análogo de exendina é co-administrada com um ou mais agentes diabéticos orais. Tais agentes incluem, mas não são limitados a, metformina, uma sulfoniluréia (SU), uma tiazolidinadiona (TZD) ou qualquer combinação do mesmo.

[0026] Em modalidades adicionais, um sujeito em necessidade de reduzir peso corporal tem um índice de massa corporal (IMC) maior que ou igual a 25, enquanto em outras modalidades, os sujeitos têm um IMC maior que ou igual a cerca de 30. Em outras modalidades, o sujeito em necessidade de ou ansioso para reduzir o peso corporal sofre de diabetes, resistência à insulina ou tolerância à glicose prejudicada, enquanto em outras modalidades, o sujeito não sofre de diabetes, resistência à insulina ou tolerância à glicose prejudicada. Em qualquer um das modalidades descritas aqui, o sujeito pode ser um ser humano ou um animal, por exemplo, um mamífero, e em particular um animal doméstico. Em outras modalidades, o animal doméstico é um animal de companhia, tal como cão, gato, etc., enquanto ainda em outras modalidades o animal doméstico é uma espécie de animais de fazenda, tais como ovelha, gado, porco, cavalos, búfalo, aves, etc.

[0027] Uma modalidade particular provê um método para reduzir

peso corporal compreendendo administrar através de injeções subcutâneas semanais a um sujeito em necessidade do mesmo, ou ansioso para reduzir o peso, uma formulação de longa duração ou liberação prolongada compreendendo uma quantidade de pelo menos um composto selecionado do grupo consistindo em uma exendina, um agonista de exendina, e um agonista de análogo de exendina, suficiente para manter uma concentração média do plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina de pelo menos 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em uma modalidade adicional, a concentração média de plasma está entre cerca de 25 pg/ml e cerca de 600 pg/ml, entre cerca de 100 pg/ml e cerca de 600 pg/ml, entre cerca de 170 pg/ml e cerca de 600 pg/ml, entre cerca de 200 pg/ml e cerca de 600 pg/ml, e entre cerca de 225 pg/ml e cerca de 600 pg/ml. Em modalidades adicionais, a concentração média de plasma de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é pelo menos cerca de 25 pg/ml, cerca de 65 pg/ml, cerca de 75 pg/ml, cerca de 85 pg/ml, cerca de 100 pg/ml, cerca de 150 pg/ml, cerca de 170 pg/ml, cerca de 175 pg/ml, cerca de 200 pg/ml, cerca de 225 pg/ml, cerca de 250 pg/ml, cerca de 300 pg/ml, cerca de 350 pg/ml, cerca de 400 pg/ml, cerca de 450 pg/ml, cerca de 500 pg/ml, cerca de 550 pg/ml ou cerca de 600 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração média do plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior

que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em outras modalidades, a concentração média do plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, redução de peso, equivalente àquele observado com a dada concentração de exendina-4.

[0028] Outra modalidade particular provê um método para reduzir peso corporal compreendendo administrar através de injeções subcutâneas semanais a um sujeito em necessidade ou ansioso para reduzir o peso, uma formulação de longa duração ou liberação prolongada compreendendo uma quantidade de pelo menos um composto selecionado do grupo consistindo em uma exendina, um agonista de exendina, e um agonista de análogo de exendina, suficiente para manter uma concentração de plasma mínima da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina de pelo menos 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em uma modalidade adicional, a concentração mínima do plasma está entre cerca de 25 pg/ml e cerca de 600 pg/ml, entre cerca de 100 pg/ml e cerca de 600 pg/ml, entre cerca de 170 pg/ml e cerca de 600 pg/ml, entre cerca de 200 pg/ml e cerca

de 600 pg/ml, e entre cerca de 225 pg/ml e cerca de 600 pg/ml. Em modalidades adicionais, a concentração mínima do plasma de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é pelo menos cerca de 25 pg/ml, cerca de 65 pg/ml, cerca de 75 pg/ml, cerca de 85 pg/ml, cerca de 100 pg/ml, cerca de 150 pg/ml, cerca de 170 pg/ml, cerca de 175 pg/ml, cerca de 200 pg/ml, cerca de 225 pg/ml, cerca de 250 pg/ml, cerca de 300 pg/ml, cerca de 350 pg/ml, cerca de 400 pg/ml, cerca de 450 pg/ml, cerca de 500 pg/ml, cerca de 550 pg/ml ou cerca de 600 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração mínima do plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração mínima do plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, redução de peso, equivalente àquele observado com a dada concentração de exendina-4. Em modalidades adicionais, o sujeito sofre de diabetes ou tolerância à glicose prejudicada.

[0029] Também é provido aqui o uso de uma formulação compreendendo uma quantidade de pelo menos uma exendina, agonista de

exendina ou agonista de análogo de exendina suficiente para mediar os efeitos ou tratar as doenças ou distúrbios descritos aqui. Também é provido o uso de pelo menos uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina para fabricar um medicamento para mediar os efeitos ou tratar as doenças ou distúrbios descritos aqui.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0030] **Figura 1.** Concentrações de exenatide de plasma (meio+SD) ao longo do tempo em sujeitos que receberam exenatide LAR (N = 31). Note que a última injeção foi administrada na Semana 14. Quatro pacientes tiveram concentrações de exenatide medidas bem mais baixo que a média, possivelmente devido à interferência do ensaio. ■ = 0,8 mg de exenatide LAR, N=16, ● = 2,0 mg de exenatide LAR, N = 15.

[0031] **Figura 2.** Parâmetros glicêmicos. **(A)** Concentrações de glucose no plasma em jejum de linha de base ao longo do tempo (ITT, N = 45; meio $\pm$ SE). ○ = placebo LAR, N=14, linha de base 184 mg/dL, ■ = 0,8 mg de exenatide LAR, N=16, linha de base 186 mg/dL, ● = 2,0 mg de exenatide LAR, N = 15, linha de base 167 mg/dL. **(B)** Perfis de concentração de glicose sangüínea automonitorada em linha de base e Semana 15 (avaliável, N = 43; meio $\pm$ SE). Glicose antes da refeição foi medida 15 minutos antes de cada refeição, glicose após a refeição 1,5 a 2 horas após cada refeição, e uma medição de glicose adicional foi tomada a 0300h. Medições foram gravadas em três dias separados para ambas as linhas de base e Semana 15. ○ = placebo LAR, N=12, ■ = 0,8 mg de exenatide LAR, N=16, ● = 2,0 mg de exenatide LAR, N = 15. **(C)** Hemoglobina glicosilada (%) ao longo do tempo (ITT, N= 45; meio $\pm$ SE). ○ = placebo LAR, N = 14, linha de base 8,6%, ● = 0,8 mg de exenatide LAR, N=16, linha de base 8,6%, ● = 2,0mg exenatide LAR, N=15, linha de base 8,3%. **(D)** Proporção de matérias avaliáveis com uma medida de hemoglobina glicolisada de Semana 15 com he-

moglobina glicosilada de linha de base >7% (N= 41) alcançando hemoglobina glicosilada ≤7% na Semana 15. * indica resultados significantes estaticamente (comparados ao placebo).

[0032] **Figure 3.** Change in body weight from baseline over time (ITT, N = 45; mean ± SE). * indicates statistically significant results (compared to placebo). o = placebo LAR, N=14, baseline 101,2 kg, ■ = 0,8 mg exenatide LAR, N=16, baseline 106,6 kg, ● = 2,0 mg exenatide LAR, N = 15, baseline 109,7 kg.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0033] A seguinte descrição detalhada é feita para ajudar aqueles versados na técnica na prática da presente invenção. Mesmo que, esta descrição detalhada não deve ser entendida como indevidamente limitante da presente invenção como modificações e variações nas modalidades discutidas aqui e pode ser feita por aqueles versados na técnica sem se afastar do escopo da presente descoberta inventiva.

[0034] Todas as publicações, patentes e pedidos de patente, e outras referências citadas neste pedido de patente são incorporadas por meio deste por referência em sua totalidade como se cada publicação, patente, pedido de patente individual, ou outra referência fosse específica e individualmente indicada como sendo incorporada por referência.

[0035] A presente descrição é direcionada a composições, medicamentos e métodos para redução de peso corporal, manutenção do peso corporal, redução do ganho de peso corporal, alteração da composição corporal, tratamento da diabetes, diminuição da glicose de jejum, diminuição de HbA_{1c}, redução da glicose sangüínea diária média, ou diminuição da glicose pós-prandial em um sujeito em necessidade ou ansioso pelo mesmo, através da administração crônica de uma exendina, um agonista de exendina ou um agonista de análogo de exendina. Os métodos ponderam a administração crônica ou prolon-

gada de uma quantidade eficaz de uma exendina, um agonista de exendina ou um agonista de análogo de exendina a um sujeito para afetar os resultados desejados como descrito aqui.

[0036] A exendina administrada, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina podem ser na forma de um peptídeo, um pró-fármaco, ou um sal farmacêutico ou sais do mesmo. O termo "pró-fármaco" se refere a um composto que é um precursor de fármaco que, seguindo a administração, libera o fármaco *in vivo* através de algum processo químico ou fisiológico, por exemplo, clivagem proteolítica ou sob alcance de um ambiente de um certo pH.

[0037] Os métodos descritos podem ser usados em qualquer indivíduo em necessidade de tais métodos ou indivíduos para os quais a prática dos métodos é desejada. Estes indivíduos podem ser qualquer mamífero incluindo, mas não limitado a, seres humanos, cães, cavalos, porcos e outros animais de companhia ou comercialmente valioso.

[0038] Em uma modalidade, o presente pedido de patente provê métodos para reduzir o peso em um sujeito ansioso ou em necessidade do mesmo, onde o método compreende a administração de uma quantidade de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina eficaz para ocasionar a redução de peso no sujeito. Em outra modalidade, o método compreende a administração crônica ou prolongada de uma quantidade de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina eficaz para ocasionar a redução de peso no sujeito. Ainda em outra modalidade, a redução de peso é devido a uma redução na gordura corporal ou tecido adiposo sem uma redução correspondente na massa corporal magra ou massa muscular. Ainda em outra modalidade, a redução no peso corporal devido à perda de gordura corporal é maior que a redução no peso devido à perda de massa corporal magra ou massa muscular. Em uma modalidade, a redução na gordura corporal como comparado

ao tecido magro ou músculo é baseado em uma base de peso absoluto enquanto em outra modalidade é baseado em uma porcentagem de base de peso corporal. Em uma modalidade, a perda de gordura visceral é maior que a perda de gordura não-visceral. Em outra modalidade, a perda de gordura não-visceral é maior que a perda de gordura visceral. Ainda em outra modalidade, o pedido de patente provê métodos para alterar a composição do corpo, por exemplo, reduzindo a taxa de gordura no tecido magro, reduzindo a porcentagem de gordura corporal, ou aumentando a porcentagem de tecido magro em um indivíduo.

[0039] Como usado aqui, "redução de peso" se refere a uma diminuição no peso corporal de um sujeito. Em uma modalidade, a diminuição no peso corporal é um resultado de uma diminuição preferencial na gordura corporal do sujeito. Em uma modalidade, a perda de gordura visceral é maior que a perda de gordura não-visceral. Em outra modalidade, a perda de gordura não-visceral é maior que a perda de gordura visceral. Enquanto a invenção não depende de qualquer redução particular no peso do sujeito, os métodos descritos aqui irão, em várias modalidades, reduzir o peso do sujeito em pelo menos 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, ou pelo menos cerca de 70% comparado com o peso corporal do sujeito antes de iniciar os métodos descritos aqui. Em várias modalidades, a redução de peso ocorre durante um período de cerca de 1 semana, cerca de 2 semanas, cerca de 3 semanas, cerca de 1 mês, cerca de 2 meses, cerca de 3 meses, cerca de 4 meses, cerca de 5 meses, cerca de 6 meses, cerca de 7 meses, cerca de 8 meses, cerca de 9 meses, cerca de 10 meses, cerca de 11 meses, cerca de 1 ano ou mais. Em outras modalidades, o sujeito pode perder

cerca de 2,2 (5), cerca de 2,7 (6), cerca de 3,1 (7), cerca de 3,6 (8), cerca de 4 (9), cerca de 4,5 (10), cerca de 6,8 (15), cerca de 9 (20), cerca de 11,3 (25), cerca de 13,6 (30), cerca de 15,8 (35), cerca de 18,1 (40), cerca de 20,4 (45), cerca de 22,6 (50) cerca de 45,3 (100), cerca de 56,7 (125), cerca de 68 (150), cerca de 79,3 (175), cerca de 90,7 (200) ou mais quilos (libras). Uma redução no peso pode ser medida usando qualquer meio de medição reproduzível. Em uma modalidade, redução de peso pode ser medida calculando-se um índice de massa corporal do sujeito e comparando este IMC do sujeito durante um período de tempo. Índice de massa corporal pode ser calculado usando qualquer método disponível, por exemplo, usando-se um nomograma ou dispositivo similar.

[0040] Em algumas modalidades, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é dada para administração crônica. Como usado aqui, "administração crônica" se refere à administração do(s) agente(s) em um modo contínuo em oposição a um modo agudo, de modo a manter a concentração do plasma em necessidade de obter o efeito (atividade) terapêutico desejado para um período de tempo estendido. Em um aspecto, "administração crônica" se refere à administração da exendina ou agonista de exendina em um modo contínuo, de modo a manter uma concentração no plasma a ou acima da quantidade desejada ou terapeuticamente eficaz. Em uma modalidade, tal administração crônica mantém uma concentração média no plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina de pelo menos cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 50 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, pelo menos cerca de 75 pg/ml, pelo menos cerca de 85 pg/ml, pelo menos cerca de 100 pg/ml, pelo menos cerca de 150 pg/ml, pelo menos cerca de 170 pg/ml, pelo menos cerca de 175 pg/ml, pelo menos cerca de 200 pg/ml, pelo menos cerca de 225 pg/ml, pelo menos cerca de 250 pg/ml, pelo menos

cerca de 300 pg/ml, pelo menos cerca de 350 pg/ml, pelo menos cerca de 400 pg/ml, pelo menos cerca de 450 pg/ml, pelo menos cerca de 500 pg/ml, pelo menos cerca de 550 pg/ml ou pelo menos cerca de 600 pg/ml por um período de tempo estendido. Em outras modalidades, a concentração média da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração média no plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração média no plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, redução de peso, diminuição da glicose, alteração na composição do corpo, etc., equivalente àquele observados com a dada concentração de exendina-4.

[0041] Em outra modalidade, tal administração crônica mantém uma concentração mínima no plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina a ou acima de cerca de 25 pg/ml, a ou acima de cerca de 50 pg/ml, a ou acima de cerca de 65

pg/ml, a ou acima de cerca de 75 pg/ml, a ou acima de cerca de 85 pg/ml, a ou acima de cerca de 100 pg/ml, a ou acima de cerca de 150 pg/ml, a ou acima de cerca de 170 pg/ml, a ou acima de cerca de 175 pg/ml, a ou acima de cerca de 200 pg/ml, a ou acima de cerca de 225 pg/ml, a ou acima de cerca de 250 pg/ml, a ou acima de cerca de 300 pg/ml, a ou acima de cerca de 350 pg/ml, a ou acima de cerca de 400 pg/ml, a ou acima de cerca de 450 pg/ml, a ou acima de cerca de 500 pg/ml, a ou acima de cerca de 550 pg/ml ou a ou acima de cerca de 600 pg/ml para um período de tempo estendido. Em outras modalidades, a concentração mínima da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração mínima no plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração mínima no plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro maior que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro maior que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina e a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, redução de peso, diminuição da glicose, alteração na composição do corpo, etc., equivalente àquele observado com uma dada

concentração de exendina-4.

[0042] Ainda em outra modalidade, administração crônica mantém a concentração no plasma, média ou mínima, da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina por um período de pelo menos cerca de 12 horas ou pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, ou pelo menos cerca de 7 dias. Em outra modalidade, administração crônica mantém a concentração no plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina por pelo menos 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, ou pelo menos cerca de 4 semanas ou pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, ou pelo menos cerca de 3 meses. Em outras modalidades, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é administrada por modo contínuo. Como usado aqui, "modo contínuo" se refere à introdução da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina no corpo, por exemplo, a circulação, e não o meio de administração. Assim, administração crônica por um modo contínuo pode resultar da infusão contínua, intravenosa ou subcutaneamente; o uso de uma bomba ou sistema de medição, implantado ou externo, para distribuição contínua ou intermitente; ou pelo uso de uma liberação estendida, liberação lenta, liberação prolongada ou formulação de longa duração que é administrada, por exemplo, uma vez diariamente, duas vezes semanalmente, semanalmente, duas vezes mensalmente, mensalmente, mês sim mês não, ou a cada três meses. Deve-se reconhecer que o nível médio ou mínimo do plasma não necessita ser alcançado imediatamente sob administração da formulação, mas pode, em qualquer lugar, levar de horas a dias a semanas para ser alcançado. Uma vez alcançado, a concentração média ou mínima no plasma é então mantida pelo período de tempo desejado para ter seu efeito terapêutico.

[0043] Como usado aqui no contexto de redução corporal ou alteração na composição do corpo, um "sujeito em necessidade do mesmo" é um sujeito que está com sobrepeso ou é obeso. Como usado aqui no contexto de redução corporal ou alteração na composição do corpo, um sujeito "ansioso" é um sujeito que deseja reduzir sua taxa de gordura para tecido magro. Em uma modalidade, o sujeito é um obeso ou está com sobrepeso. Em modalidades exemplares, um "sujeito com sobrepeso" se refere a um sujeito com um índice de massa corporal (IMC) maior que 25, ou um IMC entre 25 e 30. Deve-se reconhecer, entretanto, que significado de sobrepeso não está limitado a indivíduos com um IMC maior que 25, mas se refere a qualquer sujeito onde a perda de peso é desejável ou indicada por razões médicas ou estéticas. Enquanto "obesidade" é geralmente definida como um índice de massa corporal superior a 30, por propósitos desta descrição, qualquer sujeito que necessita ou deseja reduzir o peso corporal está incluído no escopo de "obeso". Em uma modalidade, sujeitos que são resistentes à insulina, intolerantes à glicose ou têm qualquer forma de diabetes melitus (por exemplo, tipo 1, 2 ou diabetes gestacional) pode se beneficiar deste método. Em outra modalidade, um sujeito em necessidade do mesmo é obeso. Deve-se notar, entretanto, que o método descrito aqui pode ser aplicado a sujeitos que não tem e/ou não foi diagnosticado com tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina ou diabetes melitus.

[0044] Como usado aqui no contexto de tratamento de diabetes, redução de HbA_{1c}, controle de glicose sangüínea pós-prandial, diminuição da glicose de jejum e redução total da concentração de glicose sangüínea diária, um sujeito em necessidade do mesmo pode incluir sujeitos com diabetes, tolerância à glicose prejudicada, resistência à insulina, ou sujeitos impossibilitados de autocontrolar a glicose sangüínea.

[0045] HbA_{1c} ou A_{1c} ou hemoglobina glicada ou glicohemoglobina como comumente usada na técnica se refere à hemoglobina glicosilada.

[0046] Em uma modalidade, são providos métodos para reduzir peso corporal, reduzir a taxa de gordura para tecido magro ou reduzir o IMC, em que o método compreende administrar cronicamente uma quantidade de uma exendina, um agonista de exendina ou um agonista de análogo de exendina a um sujeito em necessidade ou ansioso pelo mesmo. Em uma modalidade, a perda de peso atribuída à perda de gordura ou tecido adiposo é maior que a perda de tecido magro. Em outra modalidade, a porcentagem de redução de peso devido à perda de massa corporal magra é menor que cerca de 40%, menor que cerca de 30%, menor que cerca de 20%, menor que cerca de 10%, menor que cerca de 5%, menor que cerca de 2%, menor que cerca de 1%, ou 0 % da redução de peso total. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é administrado em uma liberação estendida, liberação lenta, liberação prolongada ou formulação de longa duração. Em uma modalidade, a exendina ou agonista de exendina é administrado em uma formulação de liberação prolongada com base em polímero. Tais formulações de liberação prolongada com base em polímero são descritas, por exemplo, em Pedido de Patente U.S. nº de série 09/942.631, depositado em 31 de agosto de 2001 (agora Patente U.S. nº 6.824.822) e Pedido de Patente relacionado nº de série 11/312.371, depositado em 21 de dezembro de 2005; Pedido de Patente Provisório U.S. nº. 60/419.388, depositado em 17 de outubro de 2002 e Pedidos de Patente U.S. relacionados nºs de série 10/688.786 e 10/688.059 depositados em 17 de outubro de 2003; Pedido de Patente Provisório U.S. nº. 60/757.258, depositado em 9 de janeiro de 2006; Pedido de Patente Provisório U.S. nº de série 60/563.245, depositado em 15 de abril de 2004 e Pe-

dido de Patente U.S. relacionado nº. 11/104,877, depositado em 13 de abril de 2005; e Pedido de Patente U.S. nº de série 11/107.550, depositado em 15 de abril de 2005, as totalidades dos quais estão incorporadas aqui por referência.

[0047] A exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina podem ser administrados por qualquer método disponível. Em uma modalidade, a exendina ou agonista de exendina é administrada de forma subcutânea.

[0048] Também são providos métodos para reduzir o peso corporal compreendendo administrar uma quantidade de uma exendina ou agonista de exendina suficiente para alcançar um nível médio ou mínimo de plasma sangüíneo circulante de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por um período de pelo menos cerca de 12 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mês, 3 meses, ou 6 meses. Um uma modalidade, os métodos compreendem a administração de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina suficiente para alcançar uma concentração média ou mínima de plasma sangüíneo circulante de pelo menos cerca de 50 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, pelo menos cerca de 75 pg/ml, pelo menos cerca de 100 pg/ml, pelo menos cerca de 150 pg/ml, pelo menos cerca de 170 pg/ml, pelo menos cerca de 175 pg/ml, pelo menos cerca de 200 pg/ml, pelo menos cerca de 225 pg/ml, pelo menos cerca de 250 pg/ml, pelo menos cerca de 350 pg/ml, pelo menos cerca de 400 pg/ml, pelo menos cerca de 450 pg/ml, pelo menos cerca de 500 pg/ml, pelo menos cerca de 550 pg/ml ou pelo menos cerca de 600 pg/ml da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina. Em outras modalidades, a concentração média ou mínima da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170

pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração média ou mínima no plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração média ou mínima no plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, redução de peso, equivalente àquele observados com uma dada concentração de exendina-4. Em uma modalidade, as concentrações média ou mínima do plasma sangüíneo circulante são alcançadas por um período de cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, ou cerca de 7 dias. Em uma modalidade adicional, as concentrações média ou mínima no plasma são alcançadas por um período de cerca de 1, cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 11, cerca de 12, cerca de 13, cerca de 14, cerca de 15 ou cerca de 16 semanas. Ainda em uma modalidade adicional, as concentrações média ou mínima no plasma são alcançadas por um período de cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 11, ou cerca de 12 meses. Qualquer método para de-

terminar concentrações de sangue circulante de exendina ou agonista de exendina pode ser empregado com os métodos reivindicados.

[0049] Também são providos métodos para tratar diabetes, por exemplo, diabetes gestacional, tipo I ou tipo II, compreendendo administrar uma quantidade de uma exendina ou agonista de exendina suficiente para alcançar um nível médio ou mínimo de plasma sangüíneo circulante de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por um período de pelo menos cerca de 12 horas pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em uma modalidade, os métodos compreendem a administração de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina suficiente para alcançar uma concentração média ou mínima de plasma sangüíneo circulante de pelo menos cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 50 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, pelo menos cerca de 75 pg/ml, pelo menos cerca de 100 pg/ml, pelo menos cerca de 150 pg/ml, pelo menos cerca de 170 pg/ml, pelo menos cerca de 175 pg/ml, pelo menos cerca de 200 pg/ml, pelo menos cerca de 225 pg/ml, pelo menos cerca de 250 pg/ml, pelo menos cerca de 350 pg/ml, pelo menos cerca de 400 pg/ml, pelo menos cerca de 450 pg/ml, pelo menos cerca de 500 pg/ml, pelo menos cerca de 550 pg/ml ou pelo menos cerca de 600 pg/ml da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina. Em outras modalidades, a concentração média ou mínima da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração mínima ou média no plasma de exendi-

na, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração mínima ou média no plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, diminuição da glicose de jejum, redução de excursão de glicose pós-prandial, redução de HbA_{1c}, etc., equivalente àquele observado com a dada concentração de exendina-4.

[0050] Outra modalidade provê um método de redução de níveis de glicose circulante, e em particular glicose de jejum, sem induzir perda de peso, redução de apetite, lentidão do esvaziamento gástrico, diminuição dos níveis de glicose pós-prandial ou qualquer combinação dos mesmos, através da administração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina para manter um nível médio ou mínimo no plasma sangüíneo de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina de entre cerca de 25 pg/ml a cerca de 100 pg/ml ou entre cerca de 50 pg/ml e cerca de 100 pg/ml. Em uma modalidade, exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração de exendina, agonista de exendina ou agonista de aná-

logo de exendina é a concentração de um exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, diminuição da glicose, especialmente, glicose de jejum, equivalente àquele observado com a dada concentração de exendina-4. Em uma modalidade, as concentrações média ou mínima de plasma sangüíneo circulante são alcançadas por um período de cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, ou cerca de 7 dias. Em uma modalidade adicional, as concentrações média ou mínima do plasma são alcançadas por um período de cerca de 1, cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 11, cerca de 12, cerca de 13, cerca de 14, cerca de 15 ou cerca de 16 semanas. Ainda em modalidade adicional, as concentrações média ou mínima do plasma são alcançadas por um período de cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 11, ou cerca de 12 meses. Em modalidades alternativas, administração de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina como descrita aqui resulta em uma queda nos níveis da glicose de jejum, níveis de glicose pós-prandial ou ambos. Qualquer método para determinar concentrações de sangue circulante de exendina ou agonista de exendina pode ser empregado com os métodos reivindicados.

[0051] Modalidades adicionais provêem métodos para a redução de HbA_{1c}, concentração total de glicose sangüínea média diária, glicose sangüínea de jejum e ou glicose sangüínea pós-prandial através da administração, por exemplo, a um sujeito em necessidade de uma redução em HbA_{1c}, glicose sangüínea média diária, ou glicose de jejum, uma quantidade de uma exendina ou agonista de exendina suficiente para alcançar um nível médio ou mínimo do plasma sangüíneo circulante de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por um período

de pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em uma modalidade, os métodos compreendem a administração de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina suficiente para alcançar uma concentração média ou mínima do plasma sanguíneo circulante de pelo menos cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, pelo menos cerca de 75 pg/ml, pelo menos cerca de 100 pg/ml, pelo menos cerca de 150 pg/ml, pelo menos cerca de 170 pg/ml, pelo menos cerca de 175 pg/ml, pelo menos cerca de 200 pg/ml, pelo menos cerca de 225 pg/ml, pelo menos cerca de 250 pg/ml, pelo menos cerca de 350 pg/ml, pelo menos cerca de 400 pg/ml, pelo menos cerca de 450 pg/ml, pelo menos cerca de 500 pg/ml, pelo menos cerca de 550 pg/ml ou pelo menos cerca de 600 pg/ml da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina. Em outras modalidades, a concentração média ou mínima da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração média ou mínima no plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração média ou mínima no plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que

150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, diminuição de HbA_{1c}, equivalente àquele observado com a dada concentração de exendina-4. Em uma modalidade, as concentrações média e mínima do plasma sangüíneo circulante são alcançadas por um período de cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, ou cerca de 7 dias. Em uma modalidade adicional, as concentrações média e mínima do plasma são alcançadas por um período de cerca de 1, cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 11, cerca de 12, cerca de 13, cerca de 14, cerca de 15 ou cerca de 16 semanas. Ainda em uma modalidade adicional, as concentrações média e mínima do plasma são alcançadas por um período de cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 11, ou cerca de 12 meses. Qualquer método para determinar as concentrações de sangue circulante de exendina ou agonista de exendina pode ser empregado com os métodos reivindicados. Em modalidades adicionais, o sujeito está em necessidade ou ansioso para uma redução no peso corporal.

[0052] Adicionalmente é provido um método para reduzir o aumento na concentração da glicose sangüínea pós-prandial comparado com a concentração de glicose sangüínea pré-prandial, de modo que a diferença entre concentração de glicose sangüínea antes e após a refeição é reduzida. Isto resulta em uma diminuição da variação nas concentrações da glicose sangüínea durante o dia como determinado, por exemplo, pelo método "7 point self" de glicose sangüínea monitorada

como descrito aqui. Este método compreende administrar uma quantidade de uma exendina ou agonista de exendina suficiente para alcançar um nível médio ou mínimo do plasma sangüíneo circulante de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por um período de pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 1 dia, pelo menos cerca de 2 dias, pelo menos cerca de 3 dias, pelo menos cerca de 1 semana, pelo menos cerca de 2 semanas, pelo menos cerca de 3 semanas, pelo menos cerca de 1 mês, pelo menos cerca de 3 meses, ou pelo menos cerca de 6 meses. Em uma modalidade, os métodos compreendem administrar uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina suficiente para alcançar uma concentração média ou mínima do plasma sangüíneo circulante de pelo menos cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, pelo menos cerca de 75 pg/ml, pelo menos cerca de 100 pg/ml, pelo menos cerca de 150 pg/ml, pelo menos cerca de 170 pg/ml, pelo menos cerca de 175 pg/ml, pelo menos cerca de 200 pg/ml, pelo menos cerca de 225 pg/ml, pelo menos cerca de 250 pg/ml, pelo menos cerca de 350 pg/ml, pelo menos cerca de 400 pg/ml, pelo menos cerca de 450 pg/ml, pelo menos cerca de 500 pg/ml, pelo menos cerca de 550 pg/ml ou pelo menos cerca de 600 pg/ml da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina. Em outras modalidades, a concentração média ou mínima da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração média ou mínima do plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro,

maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração média ou mínima do plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, redução das excursões da glicose sangüínea, glicose sangüínea diária média, etc., equivalente àquele observado com a dada concentração de exendina-4. Em uma modalidade, A média ou mínimo de concentrações de plasma do sangue circulante são alcançados por um período de cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6 ou cerca de 7 dias. E uma outra modalidade, a média ou mínimo de concentrações de plasma são alcançados por um período de cerca de 1, cerca de 2, , cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10, cerca de 11, cerca de 12, cerca de 13, cerca de 14 , cerca de 15 ou cerca de 16 semanas. Ainda em uma outra modalidade, a média ou concentrações de plasma mínimo são alcançadas por um período de cerca de 5, cerca de 6, cerca de 7, cerca de 8, cerca de 9, cerca de 10 , cerca de 11 ou cerca de 12 meses. Qualquer método para determinar concentrações de sangue circulante de exendina ou agonista de exendina pode ser empregado com os métodos reivindicados.

[0053] Em qualquer uma das modalidades ou métodos descrito aqui, as concentrações de plasma circulante de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina podem ser mantidas a

uma dada concentração média de plasma ou dentro de cerca de 10%, cerca de 15%, cerca de 20%, ou cerca de 25% da dada concentração média de plasma. Em outras modalidades, as concentrações de plasma circulante são mantidas a uma dada concentração média de ou a cerca de 98%, cerca de 97%, cerca de 96%, cerca de 95%, cerca de 90%, cerca de 80%, cerca de 70%, ou cerca de 60% da dada concentração média. Concentrações de plasma da exendina ou agonista de exendina podem ser medidas usando-se qualquer método disponível ao técnico versado.

[0054] Em qualquer uma das modalidades ou métodos descritos aqui, a administração da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é eficaz para manter um plasma circulante mínimo de exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12, cerca de 24 ou cerca de 48 horas. Em outras modalidades, os métodos compreendem a administração de uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina suficiente para manter uma concentração mínima de plasma circulante de pelo menos a cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, pelo menos cerca de 75 pg/ml, pelo menos cerca de 100 pg/ml, pelo menos cerca de 150 pg/ml, pelo menos cerca de 170 pg/ml, pelo menos cerca de 175 pg/ml, pelo menos cerca de 200 pg/ml, pelo menos cerca de 225 pg/ml, pelo menos cerca de 250 pg/ml, pelo menos cerca de 350 pg/ml, pelo menos cerca de 400 pg/ml, pelo menos cerca de 450 pg/ml, pelo menos cerca de 500 pg/ml, pelo menos cerca de 550 pg/ml ou pelo menos cerca de 600 pg/ml da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina. Em outras modalidades, a concentração mínima da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em

outras modalidades, a concentração mínima de plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração mínima do plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, redução de peso, diminuição da glicose, alteração na composição do corpo, etc., equivalente àquele observado com uma dada concentração de exendina-4. Em certas modalidades, a concentração mínima da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é mantida por um período de pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, ou pelo menos cerca de 7 dias. Em várias modalidades, concentrações mínimas de plasma circulante são mantida por pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, pelo menos cerca de 12, pelo menos cerca de 13, pelo menos cerca de 14, pelo menos cerca de 15 ou pelo menos cerca de 16 semanas. Em outras modalidades,

os níveis mínimos de plasma circulante são mantidos por pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11 ou pelo menos cerca de 12 meses. Concentrações de plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina podem ser medidas usando-se qualquer método disponível ao técnico versado.

[0055] Em qualquer uma das modalidades ou métodos descritos aqui, a administração da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é eficaz para manter uma média de concentrações do plasma de exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina de pelo menos cerca de 50 pg/ml por pelo menos cerca de 12, pelo menos cerca de 24 ou pelo menos cerca de 48 horas. Em outras modalidades, os métodos compreendem administrar uma exendina, um agonista de exendina, ou um agonista de análogo de exendina suficiente para manter uma concentração média de plasma circulante de pelo menos cerca de 25 pg/ml, pelo menos cerca de 65 pg/ml, pelo menos cerca de 75 pg/ml, pelo menos cerca de 100 pg/ml, pelo menos cerca de 150 pg/ml, pelo menos cerca de 170 pg/ml, pelo menos cerca de 175 pg/ml, pelo menos cerca de 200 pg/ml, pelo menos cerca de 225 pg/ml, pelo menos cerca de 250 pg/ml, pelo menos cerca de 350 pg/ml, pelo menos cerca de 400 pg/ml, pelo menos cerca de 450 pg/ml, pelo menos cerca de 500 pg/ml, pelo menos cerca de 550 pg/ml ou pelo menos cerca de 600 pg/ml de exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina. Em outras modalidades, a concentração média da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração média do plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista

de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro, maior que 50 pmoles/litro, maior que 60 pmoles/litro, maior que 70 pmoles/litro, maior que 80 pmoles/litro, maior que 90 pmoles/litro, maior que 100 pmoles/litro, maior que 110 pmoles/litro, maior que 120 pmoles/litro, maior que 130 pmoles/litro, maior que 140 pmoles/litro, ou maior que 150 pmoles/litro. Ainda em modalidades adicionais, a concentração média do plasma da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é maior que 40 pmoles/litro mas menor que 150 pmoles/litro ou maior que 40 pmoles/litro mas menor que 80 pmoles/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é a concentração de uma exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, redução de peso, diminuição da glicose, alteração da composição do corpo, etc., equivalente àquele observado com uma dada concentração de exendina-4. Em certas modalidades, a concentração média da exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina é mantida por um período de pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, ou pelo menos cerca de 7 dias. Em várias modalidades, as concentrações médias de plasma circulante são mantidas por pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, pelo menos cerca de 12, pelo menos cerca de 13, pelo menos cerca de 14, pelo menos cerca de 15 ou pelo menos cerca de 16 semanas. Em modalidades adicionais, os níveis médios de plasma circulante são mantidos por pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6,

pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11 ou pelo menos cerca de 12 meses. Concentrações de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina podem ser medidas usando-se qualquer método disponível ao técnico versado.

[0056] Observa-se que os métodos descritos aqui são úteis para manter níveis de uma exendina, agonista de exendina, ou análogo de exendina que controlam a glicose sangüínea de jejum com efeitos limitados, efeitos não detectáveis ou sem indução de perda de peso, redução de apetite, diminuição do esvaziamento gástrico, ou empregando controle de nível de glicose pós-prandial. Em particular, os métodos descritos aqui são úteis para controlar níveis de glicose sangüínea de jejum sem induzir perda de peso. Populações de pacientes beneficiando-se dos níveis de glicose sangüínea de jejum controlados sem acompanhamento de perda de peso incluem, mas não são limitados a, pacientes idosos, pacientes com infecções do vírus da imunodeficiência humana (HIV), ou outros pacientes onde a perda de peso é contraindicado. Em uma modalidade, os métodos descritos aqui são úteis na manutenção de uma exendina, agonista de exendina, ou análogo de exendina a níveis, médios ou mínimos, de entre 10 pg/ml e 150 pg/ml, entre 10 pg/ml e 100 pg/ml, entre 50 pg/ml e 100 pg/ml, ou entre 50 pg/ml e 150 pg/ml para controlar a glicose sangüínea de jejum sem indução da perda de peso. Em uma modalidade, os métodos descritos aqui são úteis na manutenção de uma exendina, agonista de exendina, ou análogo de exendina a níveis, médios ou mínimos, de entre 10 pg/ml e 150 pg/ml, entre 10 pg/ml e 100 pg/ml, entre 50 pg/ml e 100 pg/ml, ou entre 50 pg/ml e 150 pg/ml para controlar a glicose sangüínea de jejum sem efeitos detectáveis ou sem indução de perda de peso, redução de apetite, diminuição do esvaziamento gástrico, e/ou controle do nível de glicose pós-prandial. Em uma modalidade, a exendi-

na, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a concentração de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, diminuição da glicose, e em particular glicose de jejum, equivalente àquele observado com uma dada concentração de exendina-4.

[0057] Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é continuamente administrada. Em outra modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é administrada em uma liberação lenta, liberação estendida, liberação prolongada ou formulação de longa duração. Em qualquer uma das modalidades precedentes, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina podem ser administrados uma vez ao dia, dia sim dia não, três vezes por semana, duas vezes por semana, uma vez por semana, duas vezes ao mês, mensalmente, mês sim mês não, ou a cada três meses. Além disso, o comprimento do tempo total de administração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina pode ser determinado pela quantidade de redução de peso desejada. Assim, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina podem ser administrados de acordo com os métodos descritos aqui por um período suficiente para alcançar um dado peso-alvo, IMC ou composição do corpo, dos quais administração pode ser terminada. Alternativamente seguindo a meta do peso-alvo, IMC ou composição do corpo, a dose da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina pode ser diminuída a um nível para manter o alvo desejado. Além disso, se após o peso-alvo ter sido alcançado, o sujeito ganha novamente o peso, a quantidade de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina pode ser aumentada ou, se previa-

mente combinado, a administração pode ser reiniciada.

[0058] Como na área de controle glicêmico, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina podem ser administrados de acordo com os métodos descritos aqui, por um período suficiente para alcançar um alvo HbA_{1c}, um nível de glicose de jejum-alvo, uma concentração total de glicose sangüínea diária-alvo, etc., após o qual a concentração de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina pode ser reduzida para um nível de manutenção ou descontinuada. Se descontinuada, a administração pode ser retomada mais tarde se necessário. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é administrada de acordo com métodos descritos aqui por um período suficiente para diminuir e estabilizar os níveis de glicose de jejum, reduzir ou eliminar níveis altos e mais altos de glicose de jejum desejada.

[0059] Em algumas modalidades, os métodos descritos aqui também determinam que a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é co-administrada com um ou mais agentes diabéticos orais. Tais agentes incluem, mas não são limitados a, metformina, uma sulfoniluréia (SU), uma tiazolidinadiona (TZD) ou qualquer combinação dos mesmos. Agentes exemplares incluem pioglitazona, rosiglitazona, glibenclamida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, clorpropamida, e tolbutamida. A exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina também podem ser co-administrados com insulina. Co-administração pode ser alcançada por qualquer meio adequado ou regime de dosagem.

[0060] Em modalidade, métodos são providos para a diminuição da frequência e/ou gravidade dos efeitos gastrointestinais associados com administração de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina compreendendo administrar cronicamente exen-

dina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina por qualquer dos métodos descritos aqui. Às vezes, administração começando com doses baixas ou inferiores podem induzir uma tolerância à exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina administrado tal como altas doses que tipicamente permitem frequência não-aceitável e/ou gravidade de efeitos gastrointestinais pode ser administrada ao sujeito com efeitos gastrointestinais reduzidos ou ausentes. Assim, observa-se que administração crônica pode ser iniciada com dosagem subadequada da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina usando, por exemplo, uma formulação que libera exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina administrados por um período de tempo onde a formulação é administrada semanalmente. Por um período de semanas, os níveis de plasma de exendina, agonista de exendina ou análogo de exendina administrados aumentarão e eventualmente alcançam uma concentração estabilizada. Em algumas modalidades, esta estabilização está a uma concentração que não pode ser tolerada devido aos efeitos gastrointestinais adversos se administrado em uma dose única ou inicial. Qualquer formulação de liberação estendida adequada e regime de administração podem ser usados para alcançar o efeito estabilizado.

[0061] Conseqüentemente, em uma modalidade, múltiplas doses de liberação prolongada são providas de modo que cada dose sucessiva aumenta a concentração do(s) agente(s) no paciente, em que uma concentração terapeuticamente eficaz do(s) agente(s) é alcançada no paciente. Em uma outra modalidade, cada dose de liberação prolongada sucessiva é administrada de modo que seus envoltórios de fase prolongada com a fase prolongada da dose anterior.

[0062] O termo "exendina" inclui peptídeos de exendina de ocorrência natural que são encontrados nas secreções salivares do mons-

tro Gila. Exendinas de interesse particular incluem exendina-3 [SEQ ID NO:2], que está presente nas secreções salivares de *Heloderma horridum*, e exendina-4 [SEQ ID NO:1], um péptido de 39 aminoácidos que é naturalmente presente nas secreções salivares de *Heloderma suspectum* (Eng, J., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 265:20259-62, 1990; Eng, J., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 267:7402-05, 1992). Exames de animal de exendina-4 mostrou que sua habilidade para diminuir a glicose sanguínea persiste por várias horas. Exendina-4, conforme ocorre nas secreções salivares do monstro Gila, é um peptídeo amidato. Deve-se apreciar, entretanto, que exendinas, agonistas de exendina e agonistas de análogos de exendina para uso nos métodos descritos aqui não são limitados às formas de amidato, mas incluem aquela forma ácido ou qualquer outra forma fisiologicamente ativa da molécula.

[0063] Achou-se que exendina-4 era um componente do veneno. Agora parece que exendina-4 é desprovida de toxicidade, e em vez disso é feita produzida nas glândulas salivares do monstro Gila. As exendinas têm algumas sequências de aminoácidos similares a vários membros da família peptídeo tipo glucagon, com a mais elevada identidade de aminoácido, 53%, sendo para GLP-1[7-36]NH₂ (Goke, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 268:19650-55, 1993).

[0064] "Atividade de agonista" de exendina como usado aqui significa ter atividade biológica de uma exendina, mas é entendido que a atividade do agonista pode ser menos potente ou mais potente do que a exendina natural. Outros agonistas de exendina incluem, por exemplo, compostos químicos especialmente projetados para ativar aquele(s) receptor(es) a qual uma exendina exerce seu efeito no peso corporal, composição do corpo, glicose sanguínea, etc.

[0065] Como usado aqui, o termo "agonista de análogo de exendina" se refere a um análogo de exendina tendo atividade agonística.

[0066] O termo "insulínico" como usado aqui, se refere a uma

habilidade para estimular a liberação de insulina na circulação.

[0067] O termo "resistência à insulina", como usado aqui, descreve uma resposta biológica anormal a uma dada concentração de insulina anormal (isto é, transporte de glicose diminuído através da membrana celular em resposta à insulina).

[0068] O termo "veículo ou adjuvante farmaceuticamente aceitável" como usado aqui, se refere a um veículo ou adjuvante não-tóxico que pode ser administrado a um paciente junto com um composto da invenção, e que não destrói a atividade farmacológica do mesmo.

[0069] Os termos "terapêutica ou farmaceuticamente eficaz" ou "quantidade ou concentração terapêutica ou farmaceuticamente eficaz" se refere a uma quantidade do composto descrito aqui requerido para reduzir o peso corporal, tratar obesidade, alterar a composição do corpo, tratar diabetes, tratar tolerância à glicose prejudicada, reduzir glicose de jejum, reduzir níveis de glicose pós-prandial, HbA_{1c} inferior, ou reduzir glicose sangüínea diária média em um sujeito.

[0070] Como é reconhecido aqui e na técnica, agonistas de exendina e agonistas de análogo de exendina podem ter uma atividade biológica maior ou menor que a exendina de referência tal como exendina-4. Assim, em certas modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina está em relação com uma exendina de referência. Isto é, a concentração é aquela da exendina de referência ou uma concentração de agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina necessário para alcançar um efeito biológico ou terapêutico equivalente à exendina de referência. Em certas modalidades, a exendina de referência é exendina-4. Em certas modalidades, a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a quantidade de exendina, agonistas de exendina ou análogos de exendina necessários para alcançar um dado efeito, tal como perda de peso, alteração

na composição do corpo, ou redução da glicose sangüínea ou HbA_{1c} que é alcançada por uma dada dose de exendina-4.

[0071] Os termos "farmaceuticamente" ou "farmacologicamente aceitável" se refere a entidades moleculares e composições que não produzem reações adversas, alérgicas ou outras quando administrados a um animal ou um ser humano. Como usado aqui, "veículo farmaceuticamente aceitável" inclui qualquer e todo solvente, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibactericidas e antifúngicos, agentes isotônicos e de lenta absorção e similares. O uso de tais meios e agentes para substâncias farmaceuticamente ativas é bem conhecido na técnica. Na medida do possível como qualquer meio convencional ou agente é compatível com o ingrediente ativo, seu uso em composições terapêuticas é observado. Ingredientes ativos suplementares também podem ser incorporados nas composições.

[0072] O termo "diabetes mellitus tipo 2" como usado aqui, se refere a uma doença, também conhecida como diabetes mellitus não-dependente de insulina (NIDDM) ou diabetes mellitus de adulto (AODM), em que um paciente tem elevadas concentrações dos níveis de açúcar no sangue.

[0073] Certas seqüências de exendina são comparadas com a seqüência de GLP-1 na Tabela 1.

TABELA 1

a. HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVK
GR (NH₂)

b. HSDGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN
GGPSSGAPPS (NH₂)

c. DLSKQMEEEAVRLFIEWLKN GGPSSGAP
PPS (NH₂)

d. HEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKN
GGPSSGAPPS (NH₂)

e. HSDATFTA EY SKLLAKLALQKYLE SILGS
STSPRPSS

f. HSDATFTA EY SKLLAKLALQKYLE SILGSS
TSPRPSS

g. HSDAIFTEEY SKLLAKLALQKYLASILGSR
TSPPP (NH₂)

h. HSDAIFTQQY SKLLAKLALQKYLASILGS
RTSPPP (NH₂)

a = GLP-1(7-36) (NH₂) [SEQ ID NO:3].

b = exendina 3 (NH₂) [SEQ ID NO:2].

c = exendina 4 (9-39)(NH₂) [SEQ ID NO:4].

d = exendina 4 (NH₂) [SEQ ID NO:1].

e = helospectinA I [SEQ ID NO:5].

f = helospectinA II [SEQ ID NO:6].

g = heloderminA (NH₂) [SEQ ID NO:7].

h = Q⁸, Q⁹ heloderminA (NH₂) [SEQ ID NO:8].

[0074] Como usado neste relatório descritivo, por "agonista de exendina" quer dizer um composto que faz surgir uma atividade biológica de um peptídeo de referência da exendina, preferivelmente tendo uma potência melhor do que o peptídeo de referência da exendina, ou dentro de cinco ordens de magnitude (mais ou menos) de potência comparada ao peptídeo de referência da exendina, por exemplo, 4, 3, 2, ou 1 ordem de magnitude, quando avaliado pelas medidas conhecidas na técnica tais como ligação de receptor/ estudos de concorrência. Em uma modalidade, o termo se refere a um composto que faz surgir um efeito biológico similar ao daquele do peptídeo de referência da, por exemplo um composto (1) que tem atividade de ensaio de baixar a glicose e/ou baixar o peso similar à do peptídeo de referência da exendina, e (2) que opcionalmente liga especificamente em um ensaio de receptor de referência ou em um ensaio de ligação competitiva e

com peptídeo de referência da exendina rotulado. Preferivelmente, o agonista se ligará em tais ensaios com uma afinidade ou menos que 1 μ M, e mais preferivelmente com uma afinidade de menos que 1-5 nM. Tais agonistas podem compreender um polipeptídeo compreendendo um fragmento ativo de um peptídeo de referência ou uma molécula química pequena. Em uma modalidade, o agonista de exendina é um peptídeo. Em outra modalidade, agonistas de exendina não incluem GLP-1 e variantes, análogos e derivados dos mesmos. Em outra modalidade, o peptídeo de referência é exendina-4.

[0075] O relacionamento da atividade da estrutura (SAR) da exendina foi investigado para estruturas que podem se relacionar à atividade da exendina, para sua estabilidade para o metabolismo, e para o melhoramento de suas características físicas, especialmente como ela pertence à estabilidade do peptídeo e para a amenabilidade para sistemas de distribuição alternativos, e vários compostos de peptídeo de agonista análogo de exendina foram inventados. Agonistas análogos de exendina incluem análogos de exendina com atividade de agonista em que um ou mais aminoácidos de ocorrência natural são inseridos, eliminados ou substituídos por outro(s) aminoácido(s). Análogos de exendina exemplares são análogos de peptídeo de exendina-4. Em um aspecto, os métodos de redução do peso corporal, redução de BMI, alterando a composição corporal, tratando a diabetes, reduzindo a glicose por jejum, ou reduzindo a glicose pós-prandial compreendem a administração crônica de um análogo de exendina, preferivelmente um análogo que tem atividade de agonista, para um sujeito com necessidade do mesmo.

[0076] Análogos de exendina incluem peptídeos que são codificados por polinucleotídeos que expressam análogos de exendina biologicamente ativos com atividade de agonista, como definido aqui a seguir. Por exemplo, análogos de exendina podem ser peptídeos que

contêm uma ou mais substituições adição ou deleções de aminoácidos, comparados com referência à exendina, por exemplo, exendina-4. Em uma modalidade, o número de substituições, deleções ou adições é de 30 aminoácidos ou menos, 25 aminoácidos ou menos, 20 aminoácidos ou menos, 15 aminoácidos ou menos, 10 aminoácidos ou menos, 5 aminoácidos ou menos ou qualquer número inteiro entre 30 e 1, inclusive. Em um aspecto da invenção, as substituições incluem uma ou mais substituições preservativa. Uma substituição "preservativa" denota a substituição de um resíduo de aminoácido por um resíduo similar, biologicamente ativo. Exemplos de substituições preservativas incluem a substituição de um resíduo hidrofóbico, tal como isoleucina, valina, leucina, ou metionina por outro, ou a substituição de um resíduo polar por outro, tal como a substituição de arginina por lisina, ácido glutâmico por aspártico, ou glutamina por asparagina, e os similares. A tabela a seguir lista de maneira ilustrativa, mas não limitante, substituições de aminoácidos conservante.

TABELA 2

RESÍDUO ORIGINAL	SUBSTITUIÇÕES EXEMPLARES
ALA	SER, THR
ARG	LYS
ASN	HIS, SER
ASP	GLU, ASN
CYS	SER
GLN	ASN, HIS
GLU	ASP
GLY	ALA, SER
HIS	ASN, GLN
ILE	LEU, VAL, THR
LEU	ILE, VAL
LYS	ARG, GLN, GLU, THR
MET	LEU, ILE, VAL

RESÍDUO ORIGINAL	SUBSTITUIÇÕES EXEMPLARES
PHE	LEU, TYR
SER	THR, ALA, ASN
THR	SER, ALA
TRP	ARG, SER
TYR	PHE
VAL	ILE, LEU, ALA
PRO	ALA

[0077] Também entende-se que análogos de exendina incluem os peptídeos descritos aqui que foram quimicamente derivados ou alterados, por exemplo, peptídeos com resíduos de aminoácidos não-naturais (por exemplo, taurina, resíduos de aminoácidos β e γ e resíduos de aminoácidos D), modificações de grupo funcional C-terminal, tais como amidas, ésteres e modificações de cetona C-terminal e modificações de grupo funcional N-terminal, tais como aminas aciladas, bases Schiff, ou ciclizações, como encontrado, por exemplo, no aminoácido ácido piroglutâmico.

[0078] Tais peptídeos derivatizados incluem exendinas, agonistas de exendina e agonistas de análogo de exendina conjugado com uma ou mais moléculas de polímeros, tais como polietileno glicol ("PEG") ou cadeias de ácido graxo de vários comprimentos (por exemplo, estearila, palmitoíla, octanoíla, etc.), ou pela adição de ácidos de poliamino, tais como poli-his, poli-arg, poli-lis, e poli-ala. Modificações nas exendinas, agonistas de exendina e agonistas de análogo de exendina também podem incluir substituintes de molécula, tais como alquilas curtas e aquilas restritas (por exemplo, adamantila ramificada, cíclica, fundida), e grupos aromáticos. As moléculas de polímero irão ter tipicamente um peso molecular variando de cerca de 500 a cerca de 20,000 Dáltons.

[0079] Tais modificações de substituintes de molécula pequena e

conjugações de polímero podem ocorrer de forma singular no terminal N ou C ou nas cadeias laterais de resíduos de aminoácido dentro da seqüência de polipeptídeos. Alternativamente, pode haver locais múltiplos de derivação junto com o polipeptídeo híbrido. Substituição de um ou mais aminoácidos com lisina, ácido aspártico, ácido glutâmico ou cisteína pode prover locais adicionais para derivação. Veja, por exemplo, Patente U.S. N°s 5.824.784 e 5.824.778. Em uma modalidade, os polipeptídeos podem ser conjugados a uma, duas ou três moléculas de polímero.

[0080] As moléculas de polímero podem ser ligadas a um grupo amino, carboxila ou tiol, e podem ser ligadas por terminal N ou C, ou nas cadeias laterais de lisina, ácido aspártico, ácido glutâmico ou cisteína. Alternativamente, as moléculas de polímero podem ser ligadas com grupos diamina e dicarboxílicos. Em uma modalidade, os polipeptídeos são conjugados a um, duas ou três moléculas de PEG através de um grupo amino épsilon em um aminoácido de lisina.

[0081] Também estão incluídas na presente invenção seqüências de análogo de exendina tendo identidade de seqüência maior que 50%, identidade de seqüência maior que 60%, identidade de seqüência maior que 70%, identidade de seqüência maior que 80%, identidade de seqüência maior que 90%, identidade de seqüência maior que 95%, identidade de seqüência maior que 97% ou qualquer percentual de identidade entre 50% e 97%, a um peptídeo de exendina de referência, por exemplo, (1) SEQ ID NOS: 1 e 2; e (2) a seqüências cortadas do mesmo, em que as ditas seqüências cortadas contendo pelo menos 10 aminoácidos, pelo menos 20 aminoácidos, pelo menos 25 aminoácidos, pelo menos 30 aminoácidos, pelo menos 35 aminoácidos, pelo menos 38 aminoácidos ou aminoácidos N-1 onde N iguala o número de aminoácidos no comprimento total ou peptídeo ou proteína de referência. Como usado aqui, identidade de referência se refere a

uma comparação feita entre duas moléculas usando algoritmos padrão bem-conhecidos na técnica. Em uma modalidade, o algoritmo para calcular a identidade de seqüência para a presente invenção é o algoritmo Smith-Waterman, onde uma exendina, por exemplo, SEQ ID NO:1 [isto é, exendina-4], é usada como a seqüência de referência para definir a porcentagem da identidade de um peptídeo de comparação sobre seu comprimento. A escolha de valores de parâmetros para combinações, má combinações, e inserções ou exclusões é arbitrária, apesar de alguns valores de parâmetros terem sido descobertos para render resultados mais biologicamente realísticos do que outros. Em uma modalidade, o ajuste dos valores de parâmetros para o algoritmo Smith-Waterman é apresentado na abordagem de "segmentos de máxima similaridade", que usa valores de 1 para um resíduo combinado e $-1/3$ para um resíduo com má combinação (um resíduo sendo um nucleotídeo único ou aminoácido único). Waterman, *Bull. Math. Biol.* 46; 473 (1984). Inserções e exclusões (indels), x , são pesados como $x_k = 1 + 1/3k$, onde k é o número de resíduos em uma dada inserção ou exclusão. *Id.*

[0082] Novos análogos de exendina com atividade agonista incluem aqueles descritos no Pedido de Patente PCT número de série PCT/US98/16387 depositado em 6 de agosto de 1998, intitulado "Novel Exendin Agonist Compounds," Pedido de Patente U.S. nº 10/181.102, que reivindica o benefício do Pedido de Patente U.S. número de série 60/055.404, depositado em 8 de agosto de 1997, que são incorporados aqui por referência.

[0083] Outros novos análogos de exendina com atividade agonista incluem aqueles descritos no Pedido de Patente PCT número de série PCT/US98/24210, depositado em 13 de novembro de 1998, intitulado "Novel Exendin Agonist Compounds," Pedido de Patente U.S. nº 09/554.533, que reivindica o benefício do Pedido de Patente U.S. Pro-

visório nº 60/065.442 depositado em 14 de novembro de 1997, que são incorporados aqui por referência.

[0084] Ainda outros novos análogos de exendina com atividade agonista incluem aqueles descritos no Pedido de Patente PCT número de série PCT/US98/24273, depositado em 13 de novembro de 1998, intitulado "Novel Exendin Agonist Compounds," Pedido de Patente U.S. nº 09/554,531, que reivindica o benefício do Pedido de Patente U.S. Provisório nº 60/066.029 depositado em 14 de novembro de 1997, que são incorporados aqui por referência.

[0085] Ainda outros novos análogos de exendina com atividade agonista incluem aqueles descritos no Pedido de Patente PCT número de série PCT/US97/14199, depositado em 8 de agosto de 1997, intitulado "Methods for Regulating Gastrointestinal Activity," Pedido de Patente U.S. Nº 08/908.867, que é uma continuação em parte do Pedido de Patente U.S. número de série 08/694.954 depositado em 8 de agosto de 1996, que são incorporados aqui por referência.

[0086] Ainda outros análogos de exendina com atividade agonista incluem aqueles descritos no Pedido de Patente PCT número de série PCT/US98/00449, depositado em 7 de janeiro de 1998, intitulado "Use of Exendins and Agonists Thereof for the Reduction of Food Intake," Pedido de Patente U.S. Nº 09/003.869, que reivindica prioridade do Pedido de patente Provisório U.S. Nº 60/034.90 depositado em 7 de janeiro de 1997, que são incorporados aqui por referência.

[0087] Ainda outros análogos de exendina com atividade agonista incluem aqueles descritos no Pedido de Patente PCT número de série PCT/US01/00719, depositado em 9 de janeiro de 2001, intitulado "Use of Exendins and Agonists Thereof for Modulation of Triglyceride Levels and Treatment of Dyslipidemia," Pedido de Patente U.S. nº 09/756.690, que reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. nº 60/175.365 depositado em 10 de janeiro de 2000, que são in-

corporados aqui por referência.

[0088] Ainda outros análogos de exendina com atividade agonista incluem aqueles descritos no Pedido de Patente PCT número de série PCT/US00/00902, depositado em 14 de janeiro de 2000, intitulado "Novel Exendin Agonist Formulations and Methods of Administration Thereof," Pedido de Patente U.S. nº 09/889.330, que reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório U.S. nº 60/116.380 depositado em 14 de janeiro de 1999, que são incorporados aqui por referência.

[0089] Ainda outros análogos de exendina com atividade agonista incluem aqueles descritos no Pedido de Patente PCT número de série PCT/US03/16699, depositado em 28 de maio de 2003, intitulado "Novel Exendin Agonist Formulations and Methods of Administration Thereof," Pedido de Patente U.S. nº 10/522.103, que reivindica prioridade do Pedido de Patente U.S. nº 10/157.224 depositado em 28 de maio de 2002, que são incorporados aqui por referência.

[0090] Ainda outros análogos de exendina com atividade de agonista incluem aqueles descritos no Pedido PCT Nº de série PCT/US00/00942 de propriedade comum, depositado no dia 14 de janeiro de 2000, intitulado "Métodos of Glucagon Suppression," Pedido de Patente U.S. Nº 09/889.331, que reivindica a prioridade para o Pedido Provisório U.S. Nº 60/132.017 depositado no dia 30 de abril de 1999, que são aqui a seguir incorporados por referência.

[0091] Ainda outros análogos de exendina com atividade de agonista incluem aqueles descritos no Pedido PCT Nº de série PCT/US00/14231, depositado no dia 23 de maio de 2000, intitulado "Use of Exendins and Agonists Thereof for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus," que reivindica a prioridade para o Pedido Provisório U.S. Nº 09/323.867 depositado no dia 1 de junho de 1999, que são aqui a seguir incorporados por referência.

[0092] Ainda outros análogos de exendina com atividade de ago-

nista incluem aqueles descritos no Pedido PCT Nº de série PCT/US99/02554 de propriedade comum, depositado no dia 5 de fevereiro de 1999, intitulado "Inotropic and Diuretic Effects of Exendin and GLP-1," Pedido de Patente U.S. Nº. 09/622.105, que reivindica a prioridade para o Pedido Provisório U.S. Nº. 60/075.122 depositado no dia 13 de fevereiro de 1998, que são aqui a seguir incorporados por referência.

[0093] Ainda outros análogos de exendina com atividade de agonista incluem aqueles descritos no Pedido PCT Nº. de série PCT/US05/04178 de propriedade comum depositado no dia 11 de fevereiro de 2005, intitulado "Hybrid Polypeptides with Selectable Properties," Pedido de Patente U.S. Nº. 11/055.093 que são aqui a seguir incorporados por referência.

[0094] A atividade de agonistas de exendina e de agonistas análogos de exendina pode ser indicada, por exemplo, por atividade nos ensaios descritos aqui a seguir. Os efeitos de exendinas ou agonistas de exendina sobre o peso corporal e composição corporal podem ser identificados, avaliados ou rastreados para usar os métodos descritos aqui a seguir, ou outros métodos conhecidos na técnica ou equivalentes para determinar o efeito sobre o peso corporal BMI, glicose do sangue da composição corporal, HbA_{1c}, etc.

[0095] Certos análogos de exendina exemplares com atividade de agonista incluem: exendina-4 (1-30) [SEQ ID NO:9: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly]; exendina-4 (1-30) amida [SEQ ID NO:10: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly-NH₂]; exendina-4 (1-28) amida [SEQ ID NO:11: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn-NH₂]; ¹⁴Leu, ²⁵Phe exendina-4 amida [SEQ ID NO:12:

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser-NH₂]; ¹⁴Leu,²⁵Phe exendina-4 (1-28) amida [SEQ ID NO:13: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂]; e ¹⁴Leu,²²Ala,²⁵Phe exendina-4 (1-28) amida [SEQ ID NO:14: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Ala Ile Glu Phe Leu Lys Asn-NH₂].

[0096] Incluídos também dentro do escopo da presente invenção estão sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos das fórmulas I-VIII e composições farmacêuticas incluindo os ditos compostos e sais dos mesmos.

FÓRMULA I

[0097] Análogos de exendina com atividade de agonista também incluem aqueles descritos no Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/065.442, agora Pedido de Patente U.S. Nº 09/554.533, incluindo compostos da fórmula (I) [SEQ ID NO:15]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

[0098] em que

Xaa₁ é His, Arg ou Tyr;
 Xaa₂ é Ser, Gly, Ala ou Thr;
 Xaa₃ é Ala, Asp ou Glu;
 Xaa₅ é Ala ou Thr;
 Xaa₆ é Ala, Phe, Tyr ou naftilalanina;
 Xaa₇ é Thr ou Ser;
 Xaa₈ é Ala, Ser ou Thr;
 Xaa₉ é Asp ou Glu;
 Xaa₁₀ é Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina ou Met;

Xaa₁₁ é Ala ou Ser;
 Xaa₁₂ é Ala ou Lys;
 Xaa₁₃ é Ala ou Gln;
 Xaa₁₄ é Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val ou Met;
 Xaa₁₅ é Ala ou Glu;
 Xaa₁₆ é Ala ou Glu;
 Xaa₁₇ é Ala ou Glu;
 Xaa₁₉ é Ala ou Val;
 Xaa₂₀ é Ala ou Arg;
 Xaa₂₁ é Ala or Leu;
 Xaa₂₂ é Ala, Phe, Tyr ou naftilalanina;
 Xaa₂₃ e Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina ou Met;
 Xaa₂₄ é Ala, Glu ou Asp;
 Xaa₂₅ é Ala, Trp, Phe, Tyr ou naftilalanina;
 Xaa₂₆ é Ala ou Leu;
 Xaa₂₇ é Ala ou Lys;
 Xaa₂₈ é Ala ou Asn;
 Z₁ é -OH,
 -NH₂
 Gly-Z₂,
 Gly Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂ ou
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂;
 Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente Pro,

homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina ou N-alquilalanina; e

Pedido Serial PCT No. Pedido Serial PCT No.

Z_2 é -OH ou -NH₂;

[0099] uma vez que não mais do que três de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ e Xaa₂₈ são Ala.

[00100] Grupos N-alquila exemplares para N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina e N-alquilalanina incluem grupos alquila inferior, por exemplo, de 1 a cerca de 6 átomos de carbono, ou de 1 a 4 átomos de carbono.

[00101] Análogos de Exendin exemplares incluem aqueles em que Xaa₁ é His ou Tyr. Mais preferivelmente Xaa₁ é His.

[00102] São providos aqueles compostos em que Xaa₂ é Gly.

[00103] São providos aqueles compostos em que Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met.

[00104] Compostos exemplares são aqueles em que Xaa₂₅ é Trp ou Phe.

[00105] Compostos exemplares são aqueles em que Xaa₆ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina e Xaa₂₃ é Ile ou Val.

[00106] São providos compostos em que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados a partir de Pro, homoprolina, tioprolina e N-alquilalanina.

[00107] Preferivelmente Z_1 é -NH₂.

[00108] Preferivelmente Z_2 é -NH₂.

[00109] De acordo com uma modalidade, são providos compostos da fórmula (I) em que Xaa₁ é His ou Tyr, mais preferivelmente His; Xaa₂ é Gly; Xaa₆ é Phe ou naftilalanina; Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile ou Val; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados a partir de Pro,

homoprolina, tioprolina ou N-alquilalanina. Mais preferivelmente Z_1 é -NH₂.

[00110] De acordo com uma modalidade, compostos exemplares incluem aqueles da fórmula (I) em que: Xaa₁ é His ou Arg; Xaa₂ é Gly ou Ala; Xaa₃ é Asp ou Glu; Xaa₅ é Ala ou Thr; Xaa₆ é Ala, Phe ou naftilalanina; Xaa₇ é Thr ou Ser; Xaa₈ é Ala, Ser ou Thr; Xaa₉ é Asp ou Glu; Xaa₁₀ é Ala, Leu ou pentilglicina; Xaa₁₁ é Ala ou Ser; Xaa₁₂ é Ala ou Lys; Xaa₁₃ é Ala ou Gln; Xaa₁₄ é Ala, Leu ou pentilglicina; Xaa₁₅ é Ala ou Glu; Xaa₁₆ é Ala ou Glu; Xaa₁₇ é Ala ou Glu; Xaa₁₉ é Ala ou Val; Xaa₂₀ é Ala ou Arg; Xaa₂₁ é Ala ou Leu; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile, Val ou terc-butilglicina; Xaa₂₄ é Ala, Glu ou Asp; Xaa₂₅ é Ala, Trp ou Phe; Xaa₂₆ é Ala ou Leu; Xaa₂₇ é Ala ou Lys; Xaa₂₈ é Ala ou Asn; Z_1 é -OH, -NH₂, Gly-Z₂, Gly Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ sendo independentemente Pro homoprolina, tioprolina ou N-metilalanina; e Z_2 sendo -OH ou -NH₂; uma vez que não mais do que três de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ e Xaa₂₈ sejam Ala. Outros compostos exemplares incluem aqueles publicados no pedido PCT N° de série PCT/US98/24210, depositado no dia 13 de novembro de 1998, intitulado "Novel Exendin Agonist Compostos" identificados a esse respeito como compostos 2-23.

[00111] De acordo com outra modalidade, são providos compostos em que Xaa₁₄ é Leu, Ile, Val ou pentilglicina, mais preferivelmente Leu ou pentilglicina, e Xaa₂₅ é Phe, Tyr ou naftilalanina, mais preferivelmente Phe ou naftilalanina. Esses compostos serão menos susceptíveis a degradação oxidativa, tanto *in vitro* ou *in vivo*, como também

durante a síntese do composto.

FÓRMULA II

[00112] Análogos de Exendin com atividade de agonista também incluem aqueles descritos no Pedido de Patente Provisório U.S. Nº 60/066.029, agora Pedido de Patente U.S. Nº 09/554.531, incluindo compostos da fórmula (II)[SEQ ID NO:16]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

[00113] em que:

Xaa₁ é His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val ou Norleu;

Xaa₂ é Ser, Gly, Ala ou Thr;

Xaa₃ é Ala, Asp ou Glu;

Xaa₄ é Ala, Norval, Val, Norleu or Gly;

Xaa₅ é Ala ou Thr;

Xaa₆ é Ala, Phe, Tyr ou naftilalanina;

Xaa₇ é Thr ou Ser;

Xaa₈ é Ala, Ser ou Thr;

Xaa₉ é Ala, Norval, Val, Norleu, Asp ou Glu;

Xaa₁₀ é Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina ou Met;

Xaa₁₁ é Ala ou Ser;

Xaa₁₂ é Ala ou Lys;

Xaa₁₃ é Ala ou Gln;

Xaa₁₄ é Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val ou Met;

Xaa₁₅ é Ala ou Glu;

Xaa₁₆ é Ala ou Glu;

Xaa₁₇ é Ala ou Glu;

Xaa₁₉ é Ala ou Val;

Xaa₂₀ é Ala ou Arg;

Xaa₂₁ é Ala ou Leu;

Xaa₂₂ é Phe, Tyr ou naftilalanina;

Xaa₂₃ é Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina ou Met;

Xaa₂₄ é Ala, Glu ou Asp;

Xaa₂₅ é Ala, Trp, Phe, Tyr ou naftilalanina;

Xaa₂₆ é Ala ou Leu;

Xaa₂₇ é Ala ou Lys;

Xaa₂₈ é Ala ou Asn;

Z₁ é -OH,

-NH₂,

Gly-Z₂,

Gly Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ or

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂;

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilpentilglicina ou N-alquilalanina;

Xaa₃₉ é Ser ou Tyr; e

Z₂ é -OH ou -NH₂;

[00114] uma vez que não mais do que três de Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ e Xaa₂₈ são Ala; e desde também que, se Xaa₁ é His, Arg ou Tyr, então pelo menos um de Xaa₃, Xaa₄ e Xaa₉ é Ala.

[00115] Grupos N-alquila exemplares para N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina e N-alquilalanina incluem grupos alquila inferior, por exemplo, de 1 a cerca de 6 átomos de carbono, ou de 1 a 4 átomos de carbono. Compostos apropriados da fórmula (II) incluem aqueles descritos no pedido N° de série PCT/US98/24273, depositado no dia 13 de novembro de 1998, intitulado "Novel Exendin Agonist Compostos," Pedido de Patente U.S. N° 09/554.531.

[00116] Em uma modalidade, tais análogos de exendina incluem aqueles em que Xaa₁ é His, Ala ou Norval. Mais preferivelmente Xaa₁ é His ou Ala. Mais preferivelmente Xaa₁ é His.

[00117] São fornecidos aqueles compostos da fórmula (II) em que Xaa₂ é Gly.

[00118] São fornecidos aqueles compostos da fórmula (II) em que Xaa₃ é Ala.

[00119] São fornecidos aqueles compostos da fórmula (II) em que Xaa₄ é Ala.

[00120] São fornecidos aqueles compostos da fórmula (II) em que Xaa₉ é Ala.

[00121] São fornecidos aqueles compostos da fórmula (II) em que Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met.

[00122] Compostos exemplares da fórmula (II) são aqueles em que Xaa₂₅ é Trp ou Phe.

[00123] Compostos exemplares da fórmula (II) são aqueles em que Xaa₆ é Ala, Phe ou naftilalanina; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; e Xaa₂₃ é Ile ou Val.

[00124] São fornecidos compostos da fórmula (II) em que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados a partir de Pro, homoprolina, tioprolina e N-alquilalanina.

[00125] Preferivelmente Z₁ é -NH₂.

[00126] Preferivelmente Z₂ é -NH₂.

[00127] De acordo com uma modalidade, são fornecidos compostos da fórmula (II) em que Xaa₁ é Ala, His ou Tyr, mais preferivelmente Ala ou His; Xaa₂ é Ala ou Gly; Xaa₆ é Phe ou naftilalanina; Xaa₁₄ é Ala, Leu, pentilglicina ou Met; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile ou Val; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados a partir de Pro, homoprolina, tioprolina ou N-alquilalanina; e Xaa₃₉ é Ser ou Tyr, mais preferivelmente Ser. Mais preferivelmente Z₁ é -NH₂.

[00128] De acordo com outra modalidade, compostos exemplares incluem aqueles da fórmula (II) em que: Xaa₁ é His ou Ala; Xaa₂ é Gly ou Ala; Xaa₃ é Ala, Asp ou Glu; Xaa₄ é Ala ou Gly; Xaa₅ é Ala ou Thr; Xaa₆ é Phe ou naftilalanina; Xaa₇ é Thr ou Ser; Xaa₈ é Ala, Ser ou Thr; Xaa₉ é Ala, Asp ou Glu; Xaa₁₀ é Ala, Leu ou pentilglicina; Xaa₁₁ é Ala ou Ser; Xaa₁₂ é Ala ou Lys; Xaa₁₃ é Ala ou Gln; Xaa₁₄ é Ala, Leu, Met ou pentilglicina; Xaa₁₅ é Ala ou Glu; Xaa₁₆ é Ala ou Glu; Xaa₁₇ é Ala ou Glu; Xaa₁₉ é Ala ou Val; Xaa₂₀ é Ala ou Arg; Xaa₂₁ é Ala ou Leu; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile, Val ou terc-butilglicina; Xaa₂₄ é Ala, Glu ou Asp; Xaa₂₅ é Ala, Trp ou Phe; Xaa₂₆ é Ala ou Leu; Xaa₂₇ é Ala ou Lys; Xaa₂₈ é Ala ou Asn; Z₁ é -OH, -NH₂, Gly-Z₂, Gly Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ ou Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ sendo independentemente Pro homoprolina, tioprolina ou N-metilalanina; e Z₂ sendo -OH ou -NH₂; uma vez que não mais do que três de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ e Xaa₂₈ são Ala; e uma vez também que, se Xaa₁ é His, Arg ou Tyr, então pelo menos um de Xaa₃, Xaa₄ e Xaa₉ é Ala. Compostos exemplares da fórmula (II) incluem aqueles descritos no pedido Serial No.

PCT/US98/24273, depositado no dia 13 de novembro de 1998, intitulado "Novel Exendin Agonist Compostos" como tendo a seqüência de aminoácidos de SEQ ID NOS:5-93 a esse respeito que são aqui a seguir incorporados por referência.

[00129] De acordo com ainda outra modalidade, são fornecidos compostos da fórmula (II) em que Xaa₁₄ é Ala, Leu, Ile, Val ou pentilglicina, mais preferivelmente Leu ou pentilglicina, e Xaa₂₅ é Ala, Phe, Tyr ou naftilalanina, mais preferivelmente Phe ou naftilalanina. Esses compostos serão menos susceptíveis à degradação oxidativa, tanto *in vitro* ou *in vivo*, como também durante a síntese do composto.

FÓRMULA III

[00130] Adicionalmente, a presente invenção inclui gêneros de compostos mais restritos descritos no Pedido PCT Nº de série PCT/US98/24210, depositado no dia 13 de novembro de 1998, intitulado "Novel Exendin Agonist Compostos," Pedido de Patente U.S. Nº 09/554.533, e que tem seqüências de aminoácidos particulares, por exemplo, compostos da fórmula (III) [SEQ ID NO:17]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉
 Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

[00131] em que:

Xaa₁ é His ou Arg;
 Xaa₂ é Gly ou Ala;
 Xaa₃ é Ala, Asp ou Glu;
 Xaa₅ é Ala ou Thr;
 Xaa₆ é Ala, Phe ou naftilalanina;
 Xaa₇ é Thr ou Ser;
 Xaa₈ é Ala, Ser ou Thr;
 Xaa₉ é Asp ou Glu;
 Xaa₁₀ é Ala, Leu ou pentilglicina;

Xaa₁₁ é Ala ou Ser;
 Xaa₁₂ é Ala ou Lys;
 Xaa₁₃ é Ala ou Gln;
 Xaa₁₄ é Ala, Leu ou pentilglicina;
 Xaa₁₅ é Ala ou Glu;
 Xaa₁₆ é Ala ou Glu;
 Xaa₁₇ é Ala ou Glu;
 Xaa₁₉ é Ala ou Val;
 Xaa₂₀ é Ala ou Arg;
 Xaa₂₁ é Ala ou Leu;
 Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina;
 Xaa₂₃ é Ile, Val ou terc-butilglicina;
 Xaa₂₄ é Ala, Glu ou Asp;
 Xaa₂₅ é Ala, Trp, ou Phe;
 Xaa₂₆ é Ala ou Leu;
 Xaa₂₇ é Ala ou Lys;
 Xaa₂₈ é Ala ou Asn;
 Z₁ é -OH,
 -NH₂,
 Gly-Z₂,
 Gly Gly -Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂ ou
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂;
 Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente seleti-

onados a partir do grupo que consiste em Pro, homoprolina, tioprolina e N-metilalanina; e

Z_2 é -OH ou -NH₂;

[00132] uma vez que não mais do que três de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ e Xaa₂₈ são Ala; e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

FÓRMULA IV

[00133] Adicionalmente, a presente invenção inclui gêneros de compostos de peptídeos mais restritos descritos no Pedido PCT Nº de série PCT/US98/24273, depositado em 13 de novembro de 1998, intitulado "Novel Exendin Agonist Compostos," Pedido de Patente U.S. Nº 09/554.531, como tendo em particular seqüências de aminoácidos, por exemplo, compostos da fórmula [IV] [SEQ ID NO:18]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉
 Xaa₂₀ Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

[00134] em que:

Xaa₁ é His ou Ala;
 Xaa₂ é Gly ou Ala;
 Xaa₃ é Ala, Asp ou Glu;
 Xaa₄ é Ala ou Gly;
 Xaa₅ é Ala ou Thr;
 Xaa₆ é Ala, Phe ou naftilalanina;
 Xaa₇ é Thr ou Ser;
 Xaa₈ é Ala, Ser ou Thr;
 Xaa₉ é Ala, Asp ou Glu;
 Xaa₁₀ é Ala, Leu ou pentilglicina;
 Xaa₁₁ é Ala ou Ser;
 Xaa₁₂ é Ala ou Lys;

Xaa₁₃ é Ala ou Gln;
 Xaa₁₄ é Ala, Leu, Met ou pentilglicina;
 Xaa₁₅ é Ala ou Glu;
 Xaa₁₆ é Ala ou Glu;
 Xaa₁₇ é Ala ou Glu;
 Xaa₁₉ é Ala ou Val;
 Xaa₂₀ é Ala ou Arg;
 Xaa₂₁ é Ala ou Leu;
 Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina;
 Xaa₂₃ é Ile, Val ou terc-butilglicina;
 Xaa₂₄ é Ala, Glu ou Asp;
 Xaa₂₅ é Ala, Trp ou Phe;
 Xaa₂₆ é Ala ou Leu;
 Xaa₂₇ é Ala ou Lys;
 Xaa₂₈ é Ala ou Asn;
 Z₁ é -OH,
 -NH₂,

[00135] Gly-Z₂,
 Gly Gly-Z₂
 Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂
 Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Ser-Z₂;
 Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente Pro,
 homoprolina, tioprolina, ou N-metilalanina; e

Z_2 é -OH ou -NH₂;

[00136] uma vez que não mais do que três de Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇, e Xaa₂₈ são Ala; e uma vez que, se Xaa₁ é His, Arg ou Tyr, então pelo menos um de Xaa₃, Xaa₄ e Xaa₉ é Ala; e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00137] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Xaa₁ é His ou Ala. Preferivelmente, Xaa₁ é His.

[00138] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Xaa₂ é Gly.

[00139] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Xaa₄ é Ala.

[00140] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Xaa₉ é Ala.

[00141] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met.

[00142] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Xaa₂₅ é Trp ou Phe.

[00143] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Xaa₆ é Ala, Phe ou naftilalanina; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; e Xaa₂₃ é Ile ou Val.

[00144] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Z_1 é -NH₂.

[00145] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em Pro, homoprolina, tioprolina e N-alquilalanina.

[00146] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em que Z_2 é -NH₂.

[00147] Compostos exemplares da fórmula (IV) incluem aqueles em

que Z₁ é -NH₂.

FÓRMULA V

[00148] Também são fornecidos os compostos descritos no pedido de patente PCT PCT/US98/24210, depositado em 13 de novembro de 1998, intitulado de "Novel Exendin Agonist Compounds", pedido de patente U.S. Nº 09/554.533, incluindo os compostos da fórmula (V) [SEQ ID NO:19]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

[00149] em que

Xaa₁ é His, Arg ou Tyr ou 4-imidazopropionila;

Xaa₂ é Ser, Gly, Ala ou Tyr;

Xaa₃ é Ala, Asp ou Glu;

Xaa₅ é Ala ou Tr;

Xaa₆ é Ala, Fe, Tir ou naftilalanina;

Xaa₇ é Tr ou Ser;

Xaa₈ é Ala, Ser ou Tr;

Xaa₉ é Asp ou Glu;

Xaa₁₀ é Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina ou Met;

Xaa₁₁ é Ala ou Ser;

Xaa₁₂ é Ala ou Lis;

Xaa₁₃ é Ala ou Gln;

Xaa₁₄ é Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val ou Met;

Xaa₁₅ é Ala ou Glu;

Xaa₁₆ é Ala ou Glu;

Xaa₁₇ é Ala ou Glu;

Xaa₁₉ é Ala ou Val;

Xaa₂₀ é Ala ou Arg;

Xaa₂₁ é Ala, Leu ou Lis-NH^ε-R onde R é Lis, Arg, C₁-C₁₀ al-

canoíla ou cicloalcanoíla de cadeia reta ou ramificada;

Xaa₂₂ é Fe, Tir ou naftilalanina;

Xaa₂₃ é Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina ou Met;

Xaa₂₄ é Ala, Glu ou Asp;

Xaa₂₅ é Ala, Trp, Fe, Tir ou naftilalanina;

Xaa₂₆ é Ala ou Leu;

Xaa₂₇ é Lis, Asn, Ala ou Lis-NH^ε-R onde R é Lis, Arg, C₁-C₁₀

alcanoíla ou cicloalquilalcanoíla de cadeia reta ou ramificada;

X₂₈ é Lis, Asn, Ala ou Lis-NH^ε-R onde R é Lis, Arg, C₁-C₁₀

alcanoíla ou cicloalquilalcanoíla de cadeia reta ou ramificada;

Z₁ é -OH,

-NH₂,

Gly-Z₂,

Gly Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂ ou

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂;

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados do grupo que consiste em Pro, homoprolina, 3Hip, 4Hip, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilentilglicina e N-alquilalanina; e

Z₂ é -OH ou -NH₂;

[00150] contanto que não mais do que três dentre Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, e Xaa₂₆ são Ala. Também dentro do escopo da presente invenção estão os sais farmacologicamente aceitáveis

do composto da fórmula (V) e as composições farmacêuticas que incluem os ditos compostos e sais dos mesmos.

[00151] Análogos de exendina exemplares da fórmula (V) incluem aqueles em que Xaa₁ é His, Tyr ou 4-imidazopropionila. Mais preferivelmente, Xaa₁ é His.

[00152] São fornecidos aqueles compostos da fórmula (V) em que Xaa₁ é 4-imidazopropionila.

[00153] São fornecidos aqueles compostos da fórmula (V) em que Xaa₂ é Gly.

[00154] Os compostos exemplares da fórmula (V) são aqueles em que Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met.

[00155] Os compostos exemplares da fórmula (V) são aqueles em que Xaa₂₅ é Trp ou Fe.

[00156] De acordo com uma modalidade, são fornecidos compostos da fórmula (V) em que Xaa₆ é Fe ou naftilalanina; e Xaa₂₂ é Fe ou naftilalanina; e Xaa₂₃ é Ile ou Val. Mais preferivelmente, Z₁ é -NH₂. De acordo com uma modalidade, são fornecidos os compostos da fórmula (V) em que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em Pro, homoprolina, tioprolina e N-alquilalanina. Preferivelmente, Z₂ é -NH₂.

[00157] Os compostos exemplares da fórmula (V) incluem aqueles em que X₂₇ é Lis ou Lis-NH^ε-R onde R é Lis, Arg, C₁-C₁₀ alcanoíla de cadeia reta ou ramificada e Xaa₂₈ é Asn ou Ala. Os compostos preferidos da fórmula (V) incluem os compostos descritos no pedido de patente PCT No. de série PCT/US98/24210, depositado em 13 de novembro de 1998, intitulado de "Novel Exendin Agonist Compounds" pedido de patente U.S. Nº 09/554.533, e identificados nele como Composto Nos. 62-69.

[00158] Os análogos de exendina fornecidos incluem aqueles em que Xaa₁ é His.

[00159] Fornecidos são aqueles compostos da fórmula (V) em que Xaa₂ é Gly.

[00160] Fornecidos são aqueles compostos da fórmula (V) em que Xaa₃ é Ala.

[00161] Fornecidos são aqueles compostos da fórmula (V) em que Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met.

[00162] Os compostos fornecidos da fórmula (V) são aqueles em que Xaa₂₅ é Trp ou Phe.

[00163] Os compostos exemplares da fórmula (V) são aqueles onde Xaa₆ é Ala, Fe ou naftilalanina; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; e Xaa₂₃ é Ile ou Val.

[00164] Fornecidos são os compostos da fórmula (V) em que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados dentre Pro, homoprolina, tioprolina e N-alquilalanina.

[00165] Preferivelmente, Z₁ é -NH₂.

[00166] Preferivelmente, Z₂ é -NH₂.

[00167] De acordo com uma modalidade, fornecidos são os compostos da fórmula (V) em que Xaa₁ é His ou Tyr, mais preferivelmente His; Xaa₂ é Ala ou Gly; Xaa₆ é Fe ou naftilalanina; Xaa₁₄ é Ala, Leu, pentilglicina ou Met; Xaa₂₂ é Fe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile ou Val; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são selecionados independentemente dentre Pro, homoprolina, tioprolina ou N-alquilalanina; e Xaa₃₉ é Ser ou Tir, mais preferivelmente Ser. Mais preferivelmente Z₁ é -NH₂.

[00168] De acordo com uma modalidade, os compostos fornecidos incluem aqueles da fórmula (V) em que: Xaa₁ é His; Xaa₂ é Gly ou Ala; Xaa₃ é Ala, Asp ou Glu; Xaa₄ é Gly; Xaa₅ é Ala ou Tr; Xaa₆ é Fe ou naftilalanina; Xaa₇ é Tr ou Ser; Xaa₈ é Ala, Ser ou Tr; Xaa₉ é Asp ou Glu; Xaa₁₀ é Ala, Leu ou pentilglicina; Xaa₁₁ é Ala ou Ser; Xaa₁₂ é Ala ou Lys; Xaa₁₃ é Ala ou Gln; Xaa₁₄ é Ala, Leu, Met ou pentilglicina; Xaa₁₅ é Ala ou Glu; Xaa₁₆ é Ala ou Glu; Xaa₁₇ é Ala ou Glu; Xaa₁₉ é Ala

ou Val; Xaa₂₀ é Ala ou Arg; Xaa₂₁ é Ala ou Leu; Xaa₂₂ é Fe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile, Val ou terc-butilglicina; Xaa₂₄ é Ala, Glu ou Asp; Xaa₂₅ é Ala, Trp ou Fe; Xaa₂₆ é Ala ou Leu; Xaa₂₇ é Ala ou Lis; Xaa₂₈ é Ala ou Asn; Z₁ é -OH, -NH₂, Gly-Z₂, Gly Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂, Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ ou Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ sendo independentemente Pro homoprolina, tioprolina ou N-metilalanina; e Z₂ sendo -OH ou -NH₂; contanto que não mais do que três dentre Xaa₃, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, Xaa₂₇ e Xaa₂₈ são Ala; e contanto também que, se Xaa₁ for His, Arg ou Tyr, então pelo menos um dentre Xaa₃ e Xaa₄ é Ala. Os compostos particulares da fórmula (V) incluem aqueles descritos no pedido de patente PCT No. de série PCT/US98/24210, depositado em 13 de novembro de 1998, intitulado de "Novel Exendin Agonist Compounds" e tendo as seqüências de aminoácido identificadas nele como SEQ ID NOS:5-65 e 67-74, aqui a seguir SEQ ID NOS: 23-91.

[00169] De acordo com uma modalidade, fornecidos são os compostos da fórmula (V) onde Xaa₁₄ é Ala, Leu, Ile, Val ou pentilglicina, mais preferivelmente Leu ou pentilglicina, e Xaa₂₅ é Ala, Phe, Tyr ou naftilalanina, mais preferivelmente Phe ou naftilalanina. Estes compostos serão menos suscetíveis à degradação oxidativa, ambos *in vitro* e *in vivo*, assim como durante a síntese do composto.

FÓRMULA VI

[00170] Também fornecidos são os compostos de peptídeo descritos no Pedido de patente PCT No. de série PCT/US98/24273, depositado em 13 de novembro de 1998, intitulado de "Novel Exendin Ago-

nist Compounds", Pedido de patente U.S. Nº09/554,531, incluindo os compostos da fórmula (VI) [SEQ ID NO:20]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Xaa₄ Xaa₅ Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Xaa₁₁ Xaa₁₂ Xaa₁₃ Xaa₁₄ Xaa₁₅ Xaa₁₆ Xaa₁₇ Ala Xaa₁₉ Xaa₂₀
 Xaa₂₁ Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Xaa₂₆ Xaa₂₇ Xaa₂₈-Z₁;

[00171] em que

Xaa₁ é His, Arg, Tyr, Ala, Norval, Val, Norleu ou 4-imidazopropionila;

Xaa₂ é Ser, Gly, Ala ou Thr;

Xaa₃ é Ala, Asp ou Glu;

Xaa₄ é Ala, Norval, Val, Norleu ou Gly;

Xaa₅ é Ala ou Thr;

Xaa₆ é Ala, Phe, Thr ou naftilalanina;

Xaa₇ é Tyr ou Ser;

Xaa₈ é Ala, Ser ou Thr;

Xaa₉ é Ala, Norval, Val, Norleu, Asp ou Glu;

Xaa₁₀ é Ala, Leu, Ile, Val, pentilglicina ou Met;

Xaa₁₁ é Ala ou Ser;

Xaa₁₂ é Ala ou Lys;

Xaa₁₃ é Ala ou Gln;

Xaa₁₄ é Ala, Leu, Ile, pentilglicina, Val ou Met;

Xaa₁₅ é Ala ou Glu;

Xaa₁₆ é Ala ou Glu;

Xaa₁₇ é Ala ou Glu;

Xaa₁₉ é Ala ou Val;

Xaa₂₀ é Ala ou Arg;

Xaa₂₁ é Ala, Leu ou Lys-NH^ε-R onde R é Lys, Arg, C₁₋₁₀ alcanoíla ou cicloalquil-alcanoíla de cadeia reta ou ramificada;

Xaa₂₂ é Phe, Thr ou naftilalanina;

Xaa₂₃ é Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina ou Met;

Xaa₂₄ é Ala, Glu ou Asp;

Xaa₂₅ é Ala, Trp, Phe, Tyr ou naftilalanina;

Xaa₂₆ é Ala ou Leu;

Xaa₂₇ é Lys, Asn, Lys-NH^ε-R ou Ala onde R é Lys, Arg, C₁-C₁₀ alcanofila ou cicloalquilalcanofila de cadeia reta ou ramificada;

Xaa₂₈ é Lys, Asn, Lys-NH^ε-R ou Ala onde R é Lys, Arg, C₁-C₁₀ alcanofila ou cicloalquilalcanofila de cadeia reta ou ramificada;

Z₁ é -OH,

-NH₂,

Gly-Z₂,

Gly Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇-Z₂,

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈-Z₂ ou

Gly Gly Xaa₃₁ Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z₂;

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados do grupo que consiste em Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina e N-alquilalanina;

Xaa₃₉ é Ser ou Tyr; e

Z₂ é -OH ou -NH₂;

[00172] Contanto que não mais do que três dentre Xaa₃, Xaa₄, Xaa₅, Xaa₆, Xaa₈, Xaa₉, Xaa₁₀, Xaa₁₁, Xaa₁₂, Xaa₁₃, Xaa₁₄, Xaa₁₅, Xaa₁₆, Xaa₁₇, Xaa₁₉, Xaa₂₀, Xaa₂₁, Xaa₂₄, Xaa₂₅, Xaa₂₆, são Ala; e também contanto que, se Xaa₁ for His, Arg, Tyr, ou 4-imidazopropionila então pelo menos um dentre Xaa₃, Xaa₄ e Xaa₉ é Ala.

[00173] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Xaa₁ é His, Ala, Norval ou 4-imidazopropionila. Preferivelmente, Xaa₁ é His, ou 4-imidazopropionila ou Ala, mais preferivelmente His ou 4-imidazopropionila.

[00174] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Xaa₂ é Gly.

[00175] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Xaa₄ é Ala.

[00176] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Xaa₉ é Ala.

[00177] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met.

[00178] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Xaa₂₅ é Trp ou Phe.

[00179] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Xaa₆ é Ala, Fe ou naftilalanina; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; e Xaa₂₃ é Ile ou Val.

[00180] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Z₁ é-NH₂.

[00181] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados do grupo que consiste em Pro, homoprolina, tioprolina e N-alquilalanina.

[00182] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Xaa₃₉ é Ser.

[00183] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Z₂ é -NH₂.

[00184] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que Z₁ é-NH₂.

[00185] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles

em que Xaa₂₁ é Lis-NH^ε-R onde R é Lys, Arg, C₁-C₁₀ alcanóila de cadeia reta ou ramificada.

[00186] Os compostos exemplares da fórmula (VI) incluem aqueles em que X₂₇ é Lys ou Lys-NH^ε-R, onde R é Lys, Arg, C₁-C₁₀ alcanóila de cadeia reta ou ramificada e X₂₈ é Asn ou Ala.

[00187] Outros compostos da fórmula (VI) incluem aqueles descritos no Pedido de patente PCT No. de série PCT/US98/24273, depositado em 13 de novembro de 1998, intitulado de "Novel Exendin Agonist Compounds" como tendo uma seqüência de aminoácido selecionada dentre aqueles identificados nele como SEQ ID NOS: 95 -110, e aqui a seguir identificados como SEQ ID NOS: 92-107.

FÓRMULA VII

[00188] Os compostos particularmente úteis de acordo com a presente invenção são os análogos de exendina com atividade agonista descrita no Pedido de patente U.S. Nº De série 09/003.869, depositado em 7 de janeiro de 1998, intitulado de "Uso de Exendins and Agonists and Agonist Thereof for the Reduction of Food Intake", Pedido de patente U.S. Nº09/554.531, incluindo os compostos da fórmula (VII) [SEQ ID NO:21]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Tr Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Ser Lis Gln Xaa₁₄ Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
 Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Leu Lys Asn Gly Gly Xaa₃₁
 Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z

[00189] Em que:

Xaa₁ é His, Arg ou Tyr;
 Xaa₂ é Ser, Gly, Ala ou Thr;
 Xaa₃ é Asp ou Glu;
 Xaa₆ é Phe, Tyr ou naftilalanina;
 Xaa₇ é Tr ou Ser;
 Xaa₈ é Ser ou Tyr;

Xaa₉ é Asp ou Glu;

Xaa₁₀ é Leu, Ile, Val, pentilglicina ou Met;

Xaa₁₄ é Leu, Ile, pentilglicina, Val ou Met;

Xaa₂₂ é Phe, Tyr ou naftilalanina;

Xaa₂₃ é Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina ou Met;

Xaa₂₄ é Glu ou Asp;

Xaa₂₅ é Trp, Phe, Tyr, ou naftilalanina;

Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente Pro, homoprolina, 3Hyp, 4Hyp, tioprolina, N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina ou N-alquilalanina;

Xaa₃₉ é Ser, Thr ou Tyr; e Z é -OH ou -NH₂;

[00190] Com a condição que o composto não tenha a fórmula de SEQ ID NOS:1 ou 2. Os grupos N-alquila preferidos para N-alquilglicina, N-alquilepentilglicina e N-alquilalanina incluem os grupos alquila inferior preferivelmente de 1 a cerca de 6 átomos de carbono, mais preferivelmente de 1 a 4 átomos de carbono. Também úteis na presente invenção são os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula (VII).

[00191] Os análogos de exendina exemplares incluem aqueles em que Xaa₁ é His ou Tyr. Mais preferivelmente Xaa₁ é His.

[00192] Fornecidos são aqueles compostos em que Xaa₂ é Gly.

[00193] Fornecidos são aqueles compostos em que Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met.

[00194] Os compostos exemplares incluem aqueles em que Xaa₂₅ é Trp ou Phe.

[00195] Também fornecidos são os compostos onde Xaa₆ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile ou Val e Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados dentre Pro, homoprolina, tioprolina ou N-alquilalanina. Preferivelmente, N-alquilalanina tem um grupo N-alquila de 1 a cerca de 6 átomos de carbono.

[00196] De acordo com uma modalidade, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são o mesmo resíduo de aminoácido.

[00197] Fornecidos são os compostos em que Xaa₃₉ é Ser ou Tyr, mais preferivelmente Ser.

[00198] Preferivelmente Z é -NH₂.

[00199] De acordo com uma modalidade, fornecidos são os compostos da fórmula (VII) em que Xaa₁ é His ou Tyr, preferivelmente His; Xaa₂ é Gly; Xaa₆ é Phe ou naftilalanina; Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile ou Val; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados dentre Pro, homoprolina, tioprolina ou N-alquilalanina; e Xaa₃₉ é Ser ou Tyr, mais preferivelmente Ser. Mais preferivelmente Z é -NH₂.

[00200] De acordo com uma outra modalidade, os compostos exemplares incluem aqueles da fórmula (VII) em que: Xaa₁ é His ou Arg; Xaa₂ é Gly; Xaa₃ é Asp ou Glu; Xaa₆ é Phe ou naftilalanina; Xaa₇ é Tr ou Ser; Xaa₈ é Ser ou Tr; Xaa₉ é Asp ou Glu; Xaa₁₀ é Leu ou pentilglicina; Xaa₁₄ é Leu ou pentilglicina; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile, Val ou t-butilglicina; Xaa₂₄ é Glu ou Asp; Xaa₂₅ é Trp ou Phe; Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇, e Xaa₃₈ são independentemente Pro, homoprolina, tioprolina, ou N-metilalanina; Xaa₃₉ é Ser ou Tyr; e Z é -OH ou -NH₂; com a condição que o composto não tenha a fórmula de SEQ ID NOS:1 ou 2. Mais preferivelmente Z é -NH₂.

[00201] De acordo com uma outra modalidade, fornecidos são os compostos onde Xaa₁₄ é Leu, Ile, Val ou pentilglicina, mais preferivelmente Leu ou pentilglicina, e Xaa₂₅ é Phe, Tyr ou naftilalanina, mais preferivelmente Fe ou naftilalanina. Acredita-se que estes compostos exibam uma duração de ação e sejam menos sujeitos à degradação oxidativa, tanto *in vitro* e *in vivo*, assim como durante a síntese do composto.

FÓRMULA VIII

[00202] Também fornecidos são os compostos descritos no pedido de patente PCT No. de série PCT/US98/16387, depositado em 6 de agosto de 1998, intitulado "Novel Exendin Agonist Compounds", pedido de patente U.S. Nº 10/181.102, incluindo os compostos da fórmula (VIII) [SEQ ID NO:22]:

Xaa₁ Xaa₂ Xaa₃ Gly Thr Xaa₆ Xaa₇ Xaa₈ Xaa₉ Xaa₁₀
 Ser Lis Gln Xaa₁₄ Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu
 Xaa₂₂ Xaa₂₃ Xaa₂₄ Xaa₂₅ Leu Xaa₂₇ Xaa₂₈ Gly Gly Xaa₃₁
 Ser Ser Gly Ala Xaa₃₆ Xaa₃₇ Xaa₃₈ Xaa₃₉-Z

[00203] em que:

Xaa₁ é His, Arg, Tyr ou 4-imidazopropionila;
 Xaa₂ é Ser, Gly, Ala ou Thr;
 Xaa₃ é Asp ou Glu;
 Xaa₆ é Phe, Tyr ou naftilalanina;
 Xaa₇ é Thr ou Ser;
 Xaa₈ é Ser ou Thr;
 Xaa₉ é Asp ou Glu;
 Xaa₁₀ é Leu, Ile, Val, pentilglicina ou Met;
 Xaa₁₄ é Leu, Ile, pentilglicina, Val ou Met;
 Xaa₂₂ é Phe, Tyr ou naftilalanina;
 Xaa₂₃ é Ile, Val, Leu, pentilglicina, terc-butilglicina ou Met;
 Xaa₂₄ é Glu ou Asp;
 Xaa₂₅ é Trp, Phe, Tyr, ou naftilalanina;
 Xaa₂₇ é Lys, Asn, ou Lys-NH^ε-R onde R é Lys, Arg, C₁-C₁₀ alcanoíla ou cicloalquilalcanoíla de cadeia reta ou ramificada;
 Xaa₂₈ é Lys, Asn, ou Lys-NH^ε-R onde R é Lys, Arg, C₁-C₁₀ alcanoíla ou cicloalquilalcanoíla de cadeia reta ou ramificada;
 Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente Pro, homoprolina, 3Hip, 4Hip, tioprolina, N-alkilglicina, N-alkilpentilglicina ou N-alkilalanina;

Xaa₃₉ é Ser, Thr ou Tyr; e

Z é -OH ou -NH₂;

[00204] Com a condição que o composto não tenha a fórmula de SEQ ID NOS: 1 ou 2. Os compostos adequados da fórmula (VIII) incluem os compostos descritos no Pedido de patente PCT No. de série PCT/US98/16387, depositado em 6 de agosto de 1998, intitulado "Compostos Agonistas de exendina," Pedido de patente U.S. Nº 10/181.102, tendo as seqüências de aminoácido de SEQ ID NOS: 5-39 nele, aqui a seguir identificadas como SEQ ID NOS: 108-142.

[00205] Os análogos de exendina exemplares da fórmula (VIII) incluem aqueles em que Xaa₁ é His, Tyr ou 4-imidazopropionila. Mais preferivelmente, Xaa₁ é His ou 4-imidazopropionila.

[00206] Fornecidos são aqueles compostos da fórmula (VIII) em que Xaa₂ é Gly.

[00207] Fornecidos são aqueles compostos da fórmula (VIII) em que Xaa₁₄ é Leu, pentilglicina ou Met.

[00208] Fornecidos são aqueles compostos da fórmula (VIII) em que Xaa₂₅ é Trp ou Phe.

[00209] Fornecidos são aqueles compostos da fórmula (VIII) em que

[00210] Xaa₂₇ é Lys ou Lys-NH^ε-R onde R é Lys, Arg, C₁-C₁₀ alcanoíla de cadeia reta ou ramificada e Xaa₂₈ é Asn.

[00211] Fornecidos são aqueles compostos da fórmula (VIII) em que Xaa₆ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₂ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile ou Val e Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados dentre Pro, homoprolina, tioprolina ou N-alquilalanina. De acordo com uma modalidade, Xaa₃₉ é Ser ou Tyr. Fornecidos são os compostos em que Xaa₃₉ é Ser. Preferivelmente, Z é -NH₂.

[00212] De acordo com uma modalidade, fornecidos são aqueles compostos da fórmula (VIII) em que Xaa₆ é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₂

é Phe ou naftilalanina; Xaa₂₃ é Ile ou Val; Xaa₂₇ é Lys ou Lys-NH^ε-R onde R é Lys, Arg, C₁-C₁₀ alcanofila de cadeia reta ou ramificada, e Xaa₂₈ é Asn; e Xaa₃₁, Xaa₃₆, Xaa₃₇ e Xaa₃₈ são independentemente selecionados dentre Pro, homoprolina, tioprolina ou N-alkilalanina.

[00213] Em uma outra modalidade, exendinas e análogos de exendina da invenção não incluem os peptídeos da SEQ ID NOS:3-14. Em uma modalidade, os análogos de exendina incluem os análogos das Fórmulas (I-VIII), com a condição que os análogos não incluam os peptídeos da SEQ ID NOs:1-2.

[00214] Também úteis dentro do escopo da presente invenção são os gêneros mais específicos de compostos das fórmulas descritas, por exemplo, das fórmulas I até a VIII, tendo peptídeos de vários comprimentos, por exemplo, os gêneros de compostos que não incluem os peptídeos tendo um comprimento de mais do que 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37 ou 38 resíduos de aminoácido.

[00215] Exendinas, agonistas análogos de exendina e agonistas de exendina que são peptídeos, descritos aqui a seguir podem ser preparados através da purificação de peptídeo como descrito em, por exemplo, Eng, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 265:20259-62, 1990; e Eng, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 267:7402-05, 1992, que são incorporados aqui a seguir por referência. Alternativamente, exendinas, análogos de peptídeo de exendina e agonistas de análogos de exendina pode ser preparados por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, como descrito em Raufman, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 267:21432-37, 1992), que é incorporado aqui a seguir por referência, usando técnicas de síntese de peptídeo de fase sólida padrão, por exemplo, usando um sintetizador de peptídeo automatizado ou semi-automatizado. Tipicamente, usando tais técnicas, um aminoácido protegido por α -N-carbamoila e um aminoácido fixado à cadeia de peptídeo em desenvolvimento sobre uma resina são acoplados à temperatura ambiente

em um solvente inerte tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona ou cloreto de metileno na presença de agentes de acoplamento tais como diciclohexilcarbodiimida e 1-hidroxibenzotriazol na presença de uma base tal como diisopropiletilamina. O grupo de proteção α -N-carbamoíla é removido da resina de peptídeo resultante usando um reagente tal como ácido trifluoracético ou piperidina, e a reação de acoplamento repetida com o próximo aminoácido N-protetido desejado a ser adicionado à cadeia de peptídeo. Os grupos de N-proteção adequados são bem conhecidos na técnica com, por exemplo, t-butiloxicarbonila (tBoc) e fluorenilmetoxicarbonila (Fmoc).

[00216] Os solventes, derivados de aminoácido e resina de 4-metilbenzhidril-amina usados no sintetizador de peptídeo podem ser adquiridos de Applied Biosystems Inc. (Foster City, CA). Os aminoácidos protegidos de cadeia lateral a seguir podem ser adquiridos de Applied Biosystems, Inc.: BSD-112344.1-Arg(Pmc), Boc-Thr(Bzl), Fmoc-Thr(t-Bu), Boc-Ser(Bzl), Fmoc-Ser(t-Bu), Boc-Tyr(BrZ), Fmoc-Tyr(t-Bu), Boc-Lys(Cl-Z), Fmoc-Lys(Boc), Boc-Glu(Bzl), Fmoc-Glu(t-Bu), Fmoc-His(Trt), Fmoc-Asn(Trt), e Fmoc-Gln(Trt). Boc-His(BOM) pode ser adquirido de Applied Biosystems, Inc. ou Bachem Inc. (Torrance, CA). Anisol, dimetilsulfeto, fenol, etanoditiol, e tioanisol podem ser obtidos de Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI). Produtos a ar e químicos (Allentown, PA) fornecem HF. Etil éter, ácido acético e metanol podem ser adquiridos de Fisher Scientific (Pittsburgh, PA).

[00217] A síntese de peptídeo de fase sólida pode ser realizada com um sintetizador de peptídeo automático (Model 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, CA) usando o sistema NMP/HOBt (Opção 1) e química tBoc ou Fmoc (vide, Applied Biosystems User's Manual for the ABI 430A Peptide Synthesizer, Version 1.3B July 1, 1988, section 6, pp. 49-70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) com capeamento. As resinas de peptídeo Boc podem ser clivadas com HF (-

50°C a 0°C, 1 hora). O peptídeo pode ser extraído da resina com alternância de água e ácido acético, e os filtrados liofilizados. As resinas de peptídeo Fmoc podem ser clivadas de acordo com os métodos padrão (Introduction to Cleavage Techniques, Applied Biosystems, Inc., 1990, pp. 6-12). Os peptídeos também podem ser unidos usando um Advanced Chem Tech Syntesizer (Model MPS 350, Louisville, Kentucky).

[00218] Os peptídeos podem ser purificados por RP-HPLC (preparativa e analítica) usando um sistema Waters Delta Prep 3000. Uma coluna preparativa C4, C8 ou C18 (10 µ, 2,2 x 25 cm; Vidac, Hesperia, CA) pode ser usada para isolar os peptídeos, e a pureza pode ser determinada usando uma coluna analítica C4, C8 ou C18 (5 µ, 0,46 x 25 cm; Vidac). Os solventes (A=0,1% de TFA/água e B=0,1% de TFA/CH₃CN) podem ser distribuídos para a coluna analítica em uma taxa de fluxo de 1,0 ml/min e para a coluna preparativa em 15 ml/min. As análises de aminoácido podem ser realizadas no sistema Waters Pico Tag e processadas usando um programa Maxima. Os peptídeos podem ser hidrolisados pela hidrólise do ácido de fase de vapor (115°C, 20 - 24 h). os hidrolisados podem ser derivados e analisados por métodos padrão (Cohen, et al., The Pico Tag Method: A Manual of Advanced Techniques for Amino Acid Analysis, pp. 11-52, Millipore Corporation, Milford, MA (1989)). A análise de bombardeio de átomo rápida pode ser realizada por M-Scan, Incorporated (West Chester, PA). A calibração de massa pode ser realizada usando o iodeto de cézio ou iodeto de cáésio / glicerol. A análise de ionização de dessorção de plasma usando o tempo de detecção de vôo pode ser realizada em um espectômetro de massa Applied Biosystems Bio-Ion 20. A espectroscopia de massa por eletrospray pode ser realizada em uma máquina VG-Trio.

[00219] Exendinas, agonistas de análogos de exendina e agonistas

de exendina que são peptídeos podem ser também preparados usando técnicas de DNA recombinantes, usando os métodos agora conhecidos na técnica. Vide, por exemplo, Sambrook *et al.*, Molecular CLONING: A LABORATORY MANUAL, 2d Ed., Cold Spring Harbor (1989). Alternativamente, tais compostos podem ser preparados por métodos de síntese de peptídeo de fase homogênea. Os compostos de não peptídeo úteis na presente invenção podem ser preparados pelos métodos conhecidos na técnica. Por exemplo, os aminoácidos que contêm fosfato e os peptídeos que contêm tais aminoácidos, podem ser preparados usando métodos conhecidos na técnica. Vide, por exemplo, Bartlett e Landen, *Biorg. Chem.* 14:356-377 (1986).

[00220] Exendinas, agonistas de exendina ou agonistas de análogos de exendina podem ser formulados em composições farmacêuticas para a administração a indivíduos, incluindo os seres humanos. Estas composições farmacêuticas preferivelmente incluem uma quantidade de uma exendina, um agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina eficaz para reduzir o peso do corpo no indivíduo, reduzir BMI, alterar a composição do corpo, tratar o diabetes, reduzir o jejum de glicose no sangue, ou reduzir a glicose no sangue pós – prandial e um veículo farmacêuticamente aceitável.

[00221] Os veículos farmacêuticamente aceitáveis úteis nestas composições farmacêuticas incluem, por exemplo, os trocadores de íon, alumina, estearato de alumínio, lecitina, proteínas do soro, tais como albumina do soro humano, substâncias tampão, tais como os fosfatos, a glicina, o ácido sórbico, sorbato de potássio, misturas de glicerídeos parciais de ácidos graxos vegetais saturados, água, sais ou eletrólitos, tais como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de dissódio, hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, sais de zinco, sílica coloidal, trissilicato de magnésio, polivinil pirrolidona, substâncias à base de celulose, polietileno glicol, carboximetilcelulose de sódio, poli-

acrilatos, ceras, polímeros em bloco de polietileno-polioxipropileno, polietileno glicol e lanolina.

[00222] As composições descritas aqui a seguir podem ser administradas parenteral, oral, por spray para inalação, tópica, retal, nasal, bucal ou vaginalmente ou por meio de um reservatório implantado. O termo "parenteral" como usado aqui a seguir inclui injeção subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-articular, intra-sinovial, intra-esternal, intratecal, intra-hepático, intralesional e intracranial ou técnicas de infusão. Em uma modalidade, as composições são administradas por uma bomba de infusão ou injeção subcutânea de uma liberação lenta, liberação prolongada, liberação sustentada ou formulação de longa ação. Em uma modalidade, as injeções subcutâneas são administradas uma vez ao dia; uma vez a cada dois, três, quatro, cinco, ou seis dias; uma vez por semana; duas vezes ao mês; uma vez ao mês; um mês sim um mês não ou de três em três meses.

[00223] Qualquer um dentre exendinas, agonistas de exendina ou agonistas de análogo de exendina podem ser administrados na forma de ácido ou amida. Adicionalmente, qualquer um dentre as exendinas, agonistas de exendina ou agonistas de análogo de exendina podem formar sais com vários ácidos e bases orgânicas e inorgânicas. Tais sais incluem, sem limitação, sais preparados com ácidos orgânicos e inorgânicos, por exemplo, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido trifluoracético, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanossulfônico, ácido toluenossulfônico, ácido maléico, ácido fumárico e ácido canforsulfônico. Os sais preparados com bases incluem, sem limitação, sais de amônio, sais de metal alcalino, por exemplo, sais de potássio e sódio, e sais alcalinos-terrosos, por exemplo, sais de magnésio e cálcio. Sais de acetato, cloridrato e trifluoracetato são exemplos particulares. Os sais podem ser formados por meios convencionais, como por reação das formas de ácido ou base livre do produto com um ou mais equiva-

lentes da base ou ácido apropriado em um solvente ou meio em que o sal é insolúvel, ou em um solvente tal como água que é a seguir romo-vida em vácuo ou por secagem por congelamento por troca dos íons de um sal existente por um outro íon em uma resina de troca de íon adequada.

[00224] Em uma modalidade, a via de administração resulta em uma concentração média de exendina de plasma, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina de mais do que ou igual a cerca de 50 pg/ml por um período de pelo menos cerca de 12 horas, ou pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, ou pelo menos cerca de 7 dias; pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, pelo menos cerca de 12, pelo menos cerca de 13, pelo menos cerca de 14, pelo menos cerca de 15, ou pelo menos cerca de 16 semanas; or pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, ou pelo menos cerca de 12 meses. Em uma outra modalidade, a via de administração resulta em uma concentração mínima de exendina de plasma, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina de mais do que ou igual a cerca de 50 pg/ml por um período de pelo menos cerca de 12 horas, ou pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, ou pelo menos cerca de 7 dias; pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de

9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, pelo menos cerca de 12, pelo menos cerca de 13, pelo menos cerca de 14, pelo menos cerca de 15, ou pelo menos cerca de 16 semanas; ou pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, ou pelo menos cerca de 12 meses. Qualquer via de administração pode ser usada nos presentes métodos desde que a administração resulte em uma concentração média de exendina de plasma, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina de pelo menos cerca de 65 pg/ml, cerca de 75 pg/ml, cerca de 85 pg/ml, cerca de 100 pg/ml, cerca de 150 pg/ml, cerca de 170 pg/ml, cerca de 175 pg/ml, cerca de 200 pg/ml, cerca de 225 pg/ml, cerca de 250 pg/ml, cerca de 300 pg/ml, cerca de 350 pg/ml, cerca de 400 pg/ml, cerca de 450 pg/ml, cerca de 500 pg/ml, cerca de 550 pg/ml, ou cerca de 600 pg/ml. Em outras modalidades, a concentração média de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Ainda em outras modalidades, a concentração média de plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, maior do que 50 pmols/litro, maior do que 60 pmols/litro, maior do que 70 pmols/litro, maior do que 80 pmols/litro, maior do que 90 pmols/litro, maior do que 100 pmols/litro, maior do que 110 pmols/litro, maior do que 120 pmols/litro, maior do que 130 pmols/litro, maior do que 140 pmols/litro, or maior do que 150 pmols/litro. Ainda em outras modalidades, a concentração média de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, mas menor do que 150 pmols/litro ou maior do que 40 pmols/litro mas menor do que 80 pmols/litro. Em uma modalidade, a exendina, o agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina

é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a concentração de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito biológico ou terapêutico, por exemplo, redução do peso, diminuição da glicose, alteração na composição do corpo, etc., equivalentes às aquelas observadas com uma concentração dada de exendina-4. Estas concentrações médias são mantidas por um período de pelo menos cerca de 12 horas, ou pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, ou pelo menos cerca de 7 dias; pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, pelo menos cerca de 12, pelo menos cerca de 13, pelo menos cerca de 14, pelo menos cerca de 15, ou pelo menos cerca de 16 semanas; ou pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, ou pelo menos cerca de 12 meses. Em ainda uma outra modalidade, a via de administração resulta em uma concentração de exendina de plasma, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina mínima sustentada de mais do que ou igual a cerca de 65 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 75 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 85 pg/ml, cerca de 100 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 150 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 170 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 175 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 200 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 225 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 250 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 300 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 350 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 400

pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 450 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 500 pg/ml, maior do que ou igual a cerca de 550 pg/ml, ou maior do que ou igual a cerca de 600 pg/ml. Em outras modalidades, a concentração mínima de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina está entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 600 pg/ml ou entre pelo menos cerca de 170 pg/ml e 350 pg/ml. Em ainda outras modalidades, a concentração mínima de plasma de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, maior do que 50 pmols/litro, maior do que 60 pmols/litro, maior do que 70 pmols/litro, maior do que 80 pmols/litro, maior do que 90 pmols/litro, maior do que 100 pmols/litro, maior do que 110 pmols/litro, maior do que 120 pmols/litro, maior do que 130 pmols/litro, maior do que 140 pmols/litro, ou maior do que 150 pmols/litro. Ainda em outras modalidades, a concentração mínima de plasma da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é maior do que 40 pmols/litro, mas menor do que 150 pmols/litro ou maior do que 40 pmols/litro, mas menor do que 80 pmols/litro. Em uma modalidade, a exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é exendina-4. Em outras modalidades, a concentração de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina é a concentração da exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que resulta em um efeito terapêutico ou biológico, por exemplo, redução de peso, diminuição de glicose, alteração na composição do corpo, etc., equivalente àquele observado com uma concentração dada de exendina-4. Estas concentrações mínimas são sustentadas por um período de pelo menos cerca de 12 horas, ou pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, ou pelo menos cerca de 7 dias; pelo menos cerca de cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo

menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, pelo menos cerca de 12, pelo menos cerca de 13, pelo menos cerca de 14, pelo menos cerca de 15, ou pelo menos cerca de 16 semanas; ou pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, ou pelo menos cerca de 12 meses. As concentrações de exendina de plasma, agonista de exendina ou análogo de agonista de exendina podem ser medidas usando qualquer método disponível.

[00225] As concentrações médias podem ser determinadas ao longo de todo o período de tempo de interesse, ou alternativamente, dentro de uma subunidade de período de tempo de interesse. Por exemplo, e sem limitação, a concentração diária média de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina por um período de uma semana, um mês, três meses, seis meses, ou um ano; a concentração semanal média por um período de um mês, três meses, seis meses, nove meses ou um ano; ou a concentração mensal média por seis meses, nove meses ou um ano; etc. Deve ser reconhecido que as concentrações médias (média) irão abranger as medições individuais que estão acima ou abaixo da média. Assim, qualquer medição dada de concentração pode estar abaixo da média mínima desejada desde que o valor médio ao longo do período de tempo desejado esteja em ou acima do valor mínimo desejado. Como usado aqui em referência à concentração, o termo "média ou mínima" se refere à alternativa e deve ser lido como a concentração média ou a concentração mínima.

[00226] As formas injetáveis estéreis das composições desta invenção podem ser uma suspensão oleosa ou aquosa. Estas suspensões podem ser formuladas de acordo com as técnicas conhecidas na téc-

nica, usando os agentes de umectação ou dispersão adequados e os agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável, não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Dentre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, os óleos fixos estéreis são convenientemente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo de mistura pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Os ácidos graxos, tais como o ácido pléico e seus derivados de glicerídeo são úteis na preparação de injetáveis, como são os óleos naturais farmaceuticamente aceitáveis, tais como o óleo de oliva ou óleo de mamona, especialmente nas suas versões polietoxiladas. Estas soluções ou suspensões oleosas podem também conter um diluente ou dispersante de álcool de cadeia longa, tal como carboximetil celulose ou agentes de dispersão similares que são comumente usados na formulação de formas de dosagem farmaceuticamente aceitáveis, incluindo emulsões e suspensões. Outros tensoativos comumente usados, tais como TWEENS, Spans e outros agentes de emulsificação ou Intensificadores de biodisponibilidade que são comumente usados na fabricação de formas de dosagem sólidas, líquidas, ou outras farmaceuticamente aceitáveis podem também ser usados para os propósitos da formulação.

[00227] As formulações parenterais podem ser uma dose de bolo única, uma infusão, ou uma dose de bolus de carga seguida por uma dose de manutenção. Estas composições podem ser administradas de acordo com qualquer programa de dosagem descrito aqui a seguir.

[00228] As composições farmacêuticas desta invenção podem ser oralmente administradas em qualquer forma de dosagem oralmente aceitável incluindo, cápsulas, comprimidos, suspensões ou soluções

aquosas. No caso de comprimidos para o uso oral, os veículos comumente usados incluem lactose e amido de milho. Os agentes de lubrificação, tais como o estearato de magnésio, são também tipicamente adicionados. Para a administração oral em uma forma de cápsula, diluentes úteis incluem lactose e amido de milho seco. Quando as suspensões aquosas são exigidas para o uso oral, o ingrediente ativo é combinado com agentes de emulsificação e suspensão. Se desejado, certos agentes de adoçamento, flavorização ou coloração podem também ser empregados.

[00229] Alternativamente, as composições farmacêuticas desta invenção podem ser administradas na forma de supositórios para a administração retal. Estes podem ser preparados pela mistura do agente com um excipiente não irritante adequado que é sólido à temperatura ambiente, mas líquido à temperatura retal e, portanto, irão fundir no reto para liberar o fármaco. Tais materiais incluem manteiga de cacau, cera de abelha e polietileno glicóis.

[00230] As composições farmacêuticas desta invenção podem ser também administradas topicamente. A aplicação tópica pode ser efetuada em uma formulação de supositório retal (vide acima) ou em uma formulação de enema adequada. Emplastos transdérmicos tópicos podem ser também usados.

[00231] Para as aplicações tópicas, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um ungüento adequado contendo o componente ativo suspenso ou dissolvido em um ou mais veículos. Os veículos para a administração tópica dos compostos desta invenção incluem óleo mineral, petrolato líquido, petrolato branco, propileno glicol, polioxietileno, composto de polioxipropileno, cera de emulsificação e água. Alternativamente, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em uma loção ou creme adequado contendo os componentes ativos suspensos ou dissolvidos em um ou ou mais veículos farmaceuti-

camente aceitáveis. Os veículos adequados incluem, mas não são limitados a, óleo mineral, monoestearato de sorbitano, polissorbato 60, cer de ésteres de cetila, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico, e água.

[00232] Para o uso oftálmico, as composições farmacêuticas podem ser formuladas como suspensões micronizadas em solução salina estéril com pH ajustado isotônica, ou, preferivelmente, como soluções em solução salina estéril com pH ajustado isotônica, com ou sem um conservante tal como cloreto de benzilalcônio. Alternativamente, para os usos oftálmicos, as composições farmacêuticas podem ser formuladas em um ungüento tal como petrolato.

[00233] As composições farmacêuticas desta invenção podem ser também administradas por aerossol nasal ou inalação. Tais composições são preparadas de acordo com as técnicas bem-conhecidas na técnica da formulação farmacêutica e podem ser preparadas como soluções em solução salina, empregando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, promotores de absorção para intensificar a biodisponibilidade, fluorcarbonetos, e/ou outros agentes de dispersão ou solubilização convencionais.

[00234] A quantidade de exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina que pode ser combinada com os materiais veículo para produzir uma forma de dosagem única irão variar dependendo do hospedeiro tratado e do modo particular de administração. As composições podem ser formuladas de modo que uma dosagem dentre 0.1-1000 pmols/kg de peso do corpo/minuto (quando administrada por infusão) de exendina, agonistas de exendina ou agonista de análogo de exendina é administrada a uma paciente que está recebendo estas composições. Em algumas modalidades da invenção, a dosagem é 1-10 pmols/kg de peso de corpo/minuto (quando administrada por infusão). Em uma modalidade, a dosagem é 0,5-2,0

pmols/kg/min quando administrada por infusão intravenosa. A composição pode ser administrada como uma dose única, múltiplas doses, ou ao longo de um período estabelecido de tempo. Em uma modalidade, a dosagem é cerca de 0,8 mg de uma formulação de longa ação contendo cerca de 5% de uma exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina, por exemplo, exendina-4. Em uma outra modalidade, a dosagem é cerca de 2,0 mg de uma formulação de longa ação contendo cerca de 5% de uma exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina, por exemplo, exendina-4. Em modalidades adicionais, a dosagem é cerca de 1,0, cerca de 1,25, cerca de 1,5, cerca de 1,75, cerca de 2,25, cerca de 2,5, cerca de 2,75, cerca de 3,0, cerca de 3,25, cerca de 3,5, cerca de 3,75, cerca de 4,0, cerca de 4,25, cerca de 4,5, cerca de 4,75, ou cerca de 5,0 mg de uma formulação de longa ação contendo cerca de 5% de uma exendina, agonista de exendina, ou agonista de análogo de exendina, por exemplo, exendina-4. Será reconhecido que a dosagem exata irá variar com a percentagem de exendina e da quantidade de veículos e/ou excipientes em uma formulação particular. Está bem dentro da habilidade daquelas pessoas versadas na técnica fazer tais ajustes a fim de obter as concentrações de plasma desejadas de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina descrito aqui a seguir. Deve ser notado que qualquer combinação de doses e meios de administração pode ser usada desde que a dose em combinação com os meios de administração assim como o nível terapeuticamente eficaz desejado da exendina, agonista de exendina, ou análogo de agonista de exendina seja alcançado.

[00235] Em uma modalidade, exendina ou agonistas de exendina ou análogos dos mesmos são administrados aos pacientes identificados como acima do peso, obeso, diabético ou uma combinação dos mesmos. Em uma outra modalidade, a exendina ou agonistas de

exendina ou análogos dos mesmos são administrados por injeção pelo menos uma vez ao dia, uma vez por semana, ou por infusão contínua por meio de bomba. Em ainda uma outra modalidade, a exendina ou agonistas de exendina ou agonistas de análogos de exendina são formulados para a administração de um depósito subcutâneo ao longo de um período de dias, semanas ou meses.

[00236] Em uma outra modalidade, os agonistas de exendina ou os agonistas de análogos de exendina são formulados em uma liberação sustentada ou formulação de longa ação. Em uma modalidade, a formulação de liberação sustentada compreende um polímero biocompatível, uma exendina, ou agonista de análogo de exendina, e um açúcar. As formulações exemplares são descritas no pedido de patente U.S. No de série 09/942.631, depositado em 31 de agosto de 2001 (agora patente U.S. Nº 6.824.822) e pedido de patente relacionado No de série 11/312,371, depositado em 21 de dezembro de 2005; pedido de patente provisório U.S. Nº 60/419.388, depositado em 17 de outubro de 2002 e pedido de patente relacionado U.S. Nos de série 10/688.786 e 10/688.059 depositados em 17 de outubro de 2003; pedido de patente provisório U.S. Nº 60/757.258, depositado em 9 de janeiro de 2006; pedido de patente provisório U.S. No de série 60/563.245, depositado em 15 de abril de 2004 e Pedido de patente relacionado U.S. Nº 11/104,877, depositado em 13 de abril de 2005; e pedido de patente U.S. Nº de série 11/107.550, depositado em 15 de abril de 2005, cujas totalidades são incorporadas aqui a seguir por referência. Tais formulações podem ser administradas, por exemplo, por injeção subcutânea, uma vez por dia, a cada 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, ou 6 dias; uma vez por semana, uma vez a cada 2 semanas, ou uma vez a cada três semanas; ou uma vez por mês, um mês sim outro não, ou uma vez a cada 3 meses.

[00237] As composições de liberação sustentada podem ser prepa-

radas por um processo de separação de fase. O processo geral para a produção de uma formulação de liberação sustentada ou de longa ação compreendendo as micropartículas que contêm uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina e sacarose por um tamanho de batelada de 1 kg é descrito abaixo.

[00238] Uma emulsão água-em-óleo é criada com a ajuda de um homogeneizador. Os homogeneizadores adequados incluem um homogeneizador em linha Megatron MT-V 3-65 F/FF/FF, Kinematica AG, Switzerland. A fase de água da emulsão pode ser preparada pela dissolução de uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina, por exemplo, exendina-4, e excipientes tais como sacarose em água. A concentração de exendina na solução resultante pode ser de cerca de 50 mg/g a cerca de 100 mg/g. Por exemplo, quando o fármaco é exendina-4, a concentração de fármaco na solução pode ser de cerca de 30 g a cerca de 60 g por 600 g de água. Em uma modalidade particular, 50 g de exendina-4 e 20 g de sacarose são dissolvidos em 600 g de água para a irrigação (WFI). As quantidades especificadas listadas acima representam uma carga nominal sem o ajuste para compensar quanto à resistência específica do teor de peptídeo em relação ao lote de exendina-4 usado. A fase oleosa da emulsão é preparada pela dissolução do polímero de PLGA (por exemplo, 930 g de 50:50 DL4A PLGA purificado (Alkermes, Inc.) em cloreto de metileno (14,6 kg ou 6% em p/p)).

[00239] A fase de água é a seguir adicionada à fase de óleo para formar uma emulsão bruta com um misturador "overhead" por cerca de três minutos. A seguir, a emulsão bruta é homogeneizada em aproximadamente 21300 rpm à temperatura ambiente por três períodos discretos. Isto iria resultar em uma emulsão interna de tamanho de gotícula de menos do que 1 micron. Entende-se que a formação da emulsão interna pode ser alcançada usando qualquer meio adequado. Os

meios adequados de formação de emulsão incluem, mas não são limitados à homogeneização como descrita acima e sonicação.

[00240] A etapa de coacervação é a seguir realizada pela adição de óleo de silicone (21,8 kg de Dimeticona, NF, 350 cs) ao longo de um período de tempo de menos do que ou igual a cerca de 5 minutos em relação à emulsão interna. Isto é equivalente a uma razão de 1,5:1, óleo de silicone para cloreto de metileno. O cloreto de metileno da solução de polímero se divide em óleo de silicone e começa a precipitar o polímero em torno da fase de água que contém a exendina, levando à microencapsulação. As microesferas embriogênicas assim formadas são leves e exigem endurecimento. Frequentemente, as microesferas embriogênicas são permitidas repousar por um curto período de tempo, por exemplo, menos do que 1 minuto ou de cerca de 1 minuto a cerca de 5 minutos antes de proceder à etapa de endurecimento da microesfera.

[00241] As microesferas embriogênicas são imediatamente transferidas para uma mistura de solvente heptano/etanol. O volume da mistura de heptano/etanol necessária pode ser determinada com base no tamanho de batelada de microesfera, tipicamente uma razão de 16:1 de solvente heptano/etanol para cloreto de metileno. Por exemplo, cerca de 210 kg de heptano e 23 kg de etanol em um tanque agitado a 3°C podem ser adicionados. Esta mistura solvente endurece as microesferas ao extrair o cloreto de metileno adicional das microesferas. Esta etapa de endurecimento pode também ser referida como interrupção brusca. Após ser interrompido bruscamente por 1 hora a 3°C, a mistura de solvente é decantada e heptano fresco (13 Kg) é adicionado a 3°C e mantido por 1 hora para enxaguar o óleo de silicone residual, etanol e cloreto de metileno na superfície da microesfera ou bombeada diretamente para a etapa de coleta.

[00242] Ao final da etapa de interrupção brusca ou decantação, as

microesferas são transferidas e coletadas, por exemplo, em um filtro/secador 12" Sweco Farmasep Modelo F12I6. Neste exemplo, o filtro/secador usa uma peneira de coleta de múltiplas camadas de 25 microns e é conectado a um motor que vibra a peneira durante a coleta e a secagem. Um enxágüe final com heptano (6 Kg a 3°C) pode ser realizado para assegurar a transferência de linha máxima e a remover qualquer excesso de óleo de silicone. As microesferas podem a seguir ser secadas sob vácuo com ou sem uma purga constante de gás nitrogênio em uma taxa controlada, por exemplo, 3 a 10 horas (por exemplo, 6 horas) a 3°C; 3 a 10 horas pulando para 41°C (por exemplo, 6 horas); e mantendo por um período longo (por exemplo, 80-90 horas) a 41°C.

[00243] Após a finalização da secagem, as microesferas são descarregadas em um vaso de coleta, peneiradas através de uma peneira de 150 µm, e armazenadas em cerca de -20 °C até o preenchimento.

[00244] Um processo geral alternativo para a produção de uma formulação de liberação sustentada ou de longa ação compreendendo as micropartículas contendo uma exendina, agonista de exendina ou agonista de análogo de exendina e sacarose é como a seguir:

[00245] Uma emulsão óleo em água é criada com a ajuda de um sonicador. Os sonicadores adequados incluem Vibracell VCX 750 com cabeçote de sonda modelo CV33, Sonics and Materials Inc., Newtown, CT. A fase de água da emulsão é preparada pela dissolução de uma exendina, por exemplo, exendina-4, e excipientes tais como sacarose em água. A concentração de fármaco na solução resultante pode ser de cerca de 50 mg/ml a cerca de 100 mg/ml. Por exemplo, quando o fármaco é exendina-4, a concentração de fármaco na solução pode ser de cerca de 3,28 g a cerca de 6,55 g por 65,5 g de água. Em uma modalidade particular, 5,46 g de exendina-4 e 2,18 g de sacarose são dissolvidos em 65,5 g de água para irrigação ou WFI. As quantidades

especificadas listadas acima representam um excesso de 4% em relação à carga-alvo a fim de compensar as perdas mediante a esterilização do filtro dos componentes. A fase de óleo da emulsão é preparada pela dissolução do polímero de PLGA (por exemplo, 97,7 g de 50:50 DL4A PLGA purificado (Alkermes, Inc.)) em cloreto de metileno (1539 g ou 6% p/v).

[00246] A fase de água é a seguir adicionada à fase de óleo ao longo de um período de cerca de três minutos enquanto sonicando em amplitude de 100% à temperatura ambiente. A fase de água contendo a sacarose/exendina-4 é carregada em um reator de coacervação. O reator é a seguir agitado em 1400 a 1600 rpm, com sonicação adicional em amplitude de 100% por 2 minutos, seguido por uma parada de 30 segundos, e a seguir 1 minuto mais de sonicação. Isto resulta em um tamanho de gotícula da emulsão interna de menos do que 0,5 micron. Entede-se que a formação de emulsão interna pode ser alcançada usando qualquer meio adequado. Os meios adequados de formação de emulsão incluem, mas não são limitados a, sonicação como descrito acima e homogeneização.

[00247] Uma etapa de coacervação é a seguir realizada pela adição de óleo de silicone (2294 gr de Dimeticona, NF, 350 cs) ao longo de um período de menos do que cinco minutos à emulsão interna. Isto é equivalente à razão de 1.5:1, óleo de silicone para cloreto de metileno. O cloreto de metileno da solução de polímero se divide em um óleo de silicone e começa a precipitar o polímero em torno da fase de água contendo a exendina, levando à microencapsulação. As microesferas embriogênicas assim formadas são leves e exigem o endurecimento. Frequentemente, as microesferas embriogênicas são permitidas repousar por um curto período de tempo, por exemplo, de menos do que 1 minuto ou de cerca de 1 minuto a cerca de 5 minutos antes de proceder à etapa de endurecimento da microesfera.

[00248] As microesfers embriogênicas são a seguir imediatamente transferidas para uma mistura de solvente de heptano/etanol. O volume da mistura de heptano/etanol necessária pode aser determinada com base no tamanho de lote da microesfera. No presente exemplo, cerca de 22 kg de heptano e 2448 g de etanol em um tnque agitado a 3°C (350 a 450 rpm) são usados. Esta mistura de solvente endurece as microesferas ao extrair o cloreto de metileno adicional das microesferas. Esta etapa de endurecimento pode também ser ser referida como interrupção brusca. Após ser resfriada por 1 hora a 3°C, a mistura de solvente é decantada e heptano fresco (13 Kg) é adicionado a 3°C e mantida por 1 hora para enxaguar o óleo de silicone residual, etanol e cloreto de metileno na superfície da microesfera.

[00249] Ao final da etapa de enxágüe, as microesferas são trnsferidas e coletadas, por exemplo, em uma peneira de múltiplas camadas de 20 microns de 15,24 cm (6") de diâmetro dentro da câmara de secagem moldada em cone que atua como um filtro fechado. Um enxágüe final com heptano (6 Kg a 4°C) é realizado para garantir a trnsferência de linha máxima. As microesferas são a seguir secas com uma purga constante de gás nitrogênio em uma taxa controlada, por exemplo, de acordo com o programa a seguir: 18 horas a 3°C; 24 horas a 25°C; 6 horas a 35°C; e 42 horas a 38°C.

[00250] Após a finalização da secagem, as microesferas são descarregadas em um vaso de coleta esterilizado de aço inoxidável/teflon fixado ao cone de secagem. O vcaso de coleta é vedado, removido do cone de secagem e armazenado a $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ até o preenchimento. O material restante no cone mediante a desmontagem para a limpeza é tomado para a análise do teor do fármaco.

[00251] Os exemplos não limitantes dos polímeros de PLG específicos adequados para o uso nos métodos gerais descritos acima são listados abaixo. Os polímeros listados podem ser obtidos de Lakesho-

re Biomaterials of Birmingham, Alabama, or Boehringer Ingelheim Farma GmbH & Co. KG, Germani, embora outras fontes possam estar disponíveis, e podem ser descritos como a seguir:

[00252] Polímero 2A: Poli(lactídeo-co-glicolídeo); razão de 50:50 lactídeo:glicolídeo; 12,3 kD peso em Mol; IV=0,15 (dL/g).

[00253] Polímero 4A: Poli(lactídeo-co-glicolídeo); razão de 50:50 lactídeo:glicolídeo; peso em Mol 45-64 kD; IV=0,45-0,47 (dL/g).

[00254] Sabe-se na técnica (vide, por exemplo, Peptide Acylation by Poly(α -Hidróxi Esters) por Lucke et al., Farmaceutical Research, Vol. 19, No. 2, p. 175-181, February 2002) que proteínas e peptídeos os quais são incorporados em matrizes de PLG podem ser indesejavelmente alterados (por exemplo, degradados ou quimicamente modificados) como um resultado de interação com produtos de degradação do PLG ou impurezas restantes após a preparação do polímero. Como tal, os polímeros de PLG usados na preparação de formulações de micropartícula descrita aqui a seguir podem ser purificados antes da preparação das composições de liberação sustentada usando os métodos de purificação reconhecidos na técnica.

[00255] Uma dosagem específica e o regime de tratamento para qualquer paciente particular irá depender de uma variedade de fatores, incluindo a exendina ou agonistas de exendina ou análogos dos mesmos particulares, a idade do paciente, o peso do corpo, a saúde geral, o sexo, e dieta, e o tempo de administração, taxa de excreção, combinação de fármaco, e a gravidade da doença particular que está sendo tratada. O julgamento de tais fatores pelos profissionais de saúde está dentro da habilidade dos versados na técnica. A quantidade de exendina ou agonistas de exendina ou análogos dos mesmos irá depender do paciente individual a ser tratado, da via de administração, do tipo de formulação, das características do composto usado, da gravidade da doença, e do efeito desejado. As quantidades de exendina ou agonis-

tas de exendina ou análogos dos mesmos podem ser determinadas por princípios farmacológicos e farmacocinéticos bem-conhecidos na técnica.

[00256] A fim de que a invenção descrita aqui a seguir possa ser mais completamente entendida, os exemplos a seguir são determinados. Deve-se entender que estes exemplos são para propósitos ilustrativos apenas e não devem ser construídos como limitação para esta invenção de qualquer maneira.

EXEMPLOS

[00257] A farmacocinética de uma fórmula de liberação de longa ação (LAR) de exenatide foi avaliada em um sentido aleatório, duplo-cego, placebo controlado, estudo multi-centralizado em assuntos com diabetes Tipo 2. A população de estudo consistia em 45 indivíduos com diabetes tipo 2 tratados com um regime estável de metformina ou gerenciados com modificação de dieta e exercício por, pelo menos 3 meses, anteriores à classificação. Indivíduos, machos ou fêmeas, eram em idade de 18 a 75 anos com uma massa corporal de índice (BMI) de 25 kg/m² a 45 kg/m², inclusive, em classificação e HbA_{1c} de 7,1% a 11,0%, inclusive, em classificação. O estudo comparou múltiplas doses de uma fórmula de liberação de longa ação de exenatide administrada uma vez por semana por 15 semanas através de injeção subcutânea (SC). O estudo foi também conduzido para examinar os efeitos de tal administração no peso corporal do indivíduo e jejum e concentrações de glicose após o jantar. Os indivíduos foram determinados ao acaso para os respectivos grupos de tratamento em uma proporção de 1:1:2:2 (A₁:A₂:B:C [Tabela 3]) anterior ao período inicial. Durante os período duplo-cego inicial de 3 dias, os indivíduos se auto-administraram exenatide a 5 µg (grupos B e C) ou um volume equivalente de placebo (grupos A₁ e A₂) SC, BID, dentro de 15 minutos anteriores às refeições de manhã e à noite. Esse período de 3 dias inicial

foi determinado para expôr os indivíduos à exenatide anterior à administração de exenatide LAR para determinar se um indivíduo pode exibir uma sensibilidade aguda à exenatide.

Tabela 3

	Período Inicial			Período de Tratamento		
	3 Dias Duplo-Cego			15 Semanas Duplo-Cego		
Grupo	Medicação Inicial	Dose (µg)*	Volume da Dose (ml)	Estudo da Medicação	Dose (mg)**	Dose Vol***
A ₁	Placebo BID	-	0,02	Placebo LAR QW	-	X
A ₂	Placebo BID	-	0,02	Placebo LAR QW	-	Y
B	Exenatide BID	5	0,02	Exenatide LAR QW	0,8	X
C	Exenatide BID	5	0,02	Exenatide LAR QW	2,0	Y

BID é duas vezes por dia

QW é uma vez por semana

*Dose de exenatide (exendina 4)

**Dose de formulação LAR contendo 5% de exenatide (exendina-4)

***Para grupos com a mesma letra foram dados volumes iguais de medicação.

[00258] Durante os três dias de período inicial, os indivíduos foram instruídos a jejuar (sem comida ou bebida, com exceção de água) por, pelo menos 8 horas começando na noite anterior de cada visita. A medicação Inicial (exenatide [exendina-4] 5 µg ou placebo) foi administrada SC, BID, dentro de 15 minutos antes de refeições nas manhãs e noites. Se uma refeição fosse pulada, a medicação era administrada e seguida por um lanche de 15 minutos mais tarde. Administrações foram dadas não antes que 6 horas separadas. Os indivíduos receberam tanto exenatide a 5 ug administrado subcutaneamente, ou uma dose de volume de placebo equivalente duas vezes por dia (BID). Injeção

de exenatide (Exenatide BID) usada nesse estudo foi uma solução preservada limpa, sem cor, estéril para injeção de SC contendo exenatide (exendina-4) em tampão de acetato de sódio, pH 4,5, 4,3% de manitol como um modificador iso-osmolalidade e 0,22% de metacresol como um condervante. A força da injeção de exenatide é 0,25 mg/mL de exendina-4. A injeção de placebo é a mesma da fórmula ativa de injeção exenatide, com exceção daquelas que o ingrediente ativo (exendina-4) é omitido.

[00259] Durante o período de tratamento da semana 15, os indivíduos receberam semanalmente injeções subcutâneas de exenatide LAR, tanto de 0,8 mg ou 2,0 mg por dose, quanto em um volume de dose equivalente de placebo LAR. Os indivíduos foram também monitorados por 12 semanas após o período de tratamento para segurança e avaliação farmacocinética.

[00260] O Exenatide LAR é uma fórmula de liberação sustentada de exenatide (exendina-4) projetada para fornecer liberação de exenatide sobre um período abrangendo de 7 a 91 dias. O Exenatide LAR usado nesse conteúdo de estudo, em uma base p/p, 5% de exenatide, 2% de sucrose, e 93% de MEDISORB® 50:50 de ácido poli D,L-láctico co-glicólico. O frasco contendo o pó seco branco a esbranquiçado (2,8 mg de microesferas de exenatide LAR) foi armazenado congelado em um freezer com uma temperatura anotada a $\pm 20 \pm 5^{\circ}\text{C}$ no local de estudo. O placebo LAR foi o mesmo que a fórmula ativa de exenatide LAR exceto se o ingrediente ativo (exenatide) fosse substituído com 0,5% de sulfato de amônio.

[00261] Os indivíduos foram monitorados semanalmente por peso corporal, sinais vitais (incluindo pressão sanguínea, velocidade do coração, velocidade respiratória e temperatura), exames de urina e eventos adversos. Adicionalmente, o sangue foi drenado para avaliar concentrações de plasma de exendina e glicose. HbA_{1c} foi determinado

em cada três semanas. O índice de massa corporal foi calculado usando um nomograma.

[00262] Medidas de glicose de sangue auto monitorada de sete pontos (SMBG) foram executadas durante 3 dias entre Dia -7 e Dia -3, e entre a Semana 14 e Semana 15. Um perfil de 7-ponto individual SMBG circundou um dia (dentro de 15 minutos antes da refeição) e três medidas de glicose obtidas depois da refeição (1,5 para 2 horas após a refeição) para as três refeições principais do dia. A sétima medida foi tirada em 0300h.

[00263] O plasma exenatide foi quantificado por um ensaio imunossorvente ligado por enzima "Enzym-Linked Immunosorbent Assay" (ELISA) (Fineman et al., *Diabetes Care*, 26:2370-2377, 2003) validada em LINCO Diagnostic Services, Inc (St. Charles, Missouri). A hemoglobina glicosilada foi quantificada por Quintiles Laboratories (Smyrna, GA) usando cromatografia líquida de alto-desempenho (Davis et al., *Diabetes*, 27:102-107, 1978; Cole et al., *Metabolism*, 27:289-301, 1978). Anticorpos antiexenatide foram medidos em um modelo similar àquele descrito previamente (Fineman et al., *Diabetes Care*, 26:2370-2377, 2003) em LINCO Diagnostic Services.

[00264] Um tamanho de amostra de 36 indivíduos foi estimado para fornecer 95% de intervalos confiáveis de aproximadamente 65 a 115 pg/mL e 170 a 290 pg/mL para os meios de concentrações exenatide em estado firme por 0,8 e 2,0 mg de exenatide LAR, respectivamente. A população a que pretendiam tratar (ITT) compreende todos os indivíduos despropositados que receberam, pelo menos, uma injeção de medicação Inicial, enquanto a população avaliada consistente de indivíduos que completaram os procedimentos de estudo durante a Semana 15 em consentimento com o protocolo. Estatísticas descritivas em demografias, segurança, pontos finais glicêmicos e peso foram fornecidos pela população de ITT. Estatísticas descritivas para percen-

tagem de indivíduos alcançando hemoglobina glicosilada $\leq 7,0\%$ e medidas de glicose automonitoradas foram executadas pela população avaliada. Concentrações de plasma de exenatide pelo tratamento e tempo foram fornecidas por aquelas indivíduos que receberam exenatide LAR e completaram o estudo. Exenatide farmacocinéticas foram analisados por métodos não comportamentais e resumidos descritivamente. Os 95% de intervalos confiáveis para as diferenças de linha de base para Semana 15 mudam para 0,8 mg e 2,0 mg de grupos exenatide LAR, como comparado ao grupo de placebo LAR, foram calculados por hemoglobina glicosilada, glicose de plasma de peso corporal em jejum. Diferenças para as quais os 95% de intervalos confiáveis não incluem zero foram consideradas significantes.

[00265] Concentrações de exenatide em estado constante médias (0,8 mg: 111 pg/mL, 2,0 mg: 232 pg/mL) foram atingidas entre as Semanas 6 e 7 e foram sustentadas dentro da escala alvo dentro do período de tratamento (Semana 15). Após finalização da fase de tratamento na Semana 15, concentrações de exenatide decresceram constantemente. (figura 1)

[00266] Glicose de plasma em jejum foi reduzida na primeira medida após administração de exenatide LAR (Semana 1), com mudanças significantes da linha de base para Semana 15 de -43 ± 16 mg/dL (meio $\pm$ SE) e -39 ± 9 mg/dL para os 0,8 e 2,0 mg de grupos de exenatide LAR, respectivamente, comparado por $+18 \pm 12$ mg/dL para grupo de placebo LAR. Após 15 semanas de tratamento de exenatide LAR, valoresn médios da glicose prasmática no jejum foram 143 mg/dL e 128 mg/dL nos 0,8 e 2,0 mg de grupos de exenatide LAR, comparados a 198 mg/dL para o grupo de placebo LAR (figura 2A).

[00267] Todos os 3 grupos (0,8 mg, 2,0 mg & placebo) tiveram perfis de glicose de sangue de auto monitoramento similares e média diária de concentrações de glicose de sangue de meio similar em linha de

base (placebo LAR: 203 mg/dL, 0,8 mg: 205 mg/dL, 2,0 mg: 195 mg/dL) (Figura 2B). Pela Semana 15, o meio de media diária de concentrações de glicose de sangue decresceu por ambos os grupos de tratamento LAR (0,8 mg: para 165 mg/dL, 2,0 mg: para 149 mg/dL) e a média de meio diária de concentração de glicose de sangue rosa para o grupo de placebo LAR (para 220 mg/dL). Concentrações de glucose de plasma de antes e depois do jantar decresceram por ambos os grupos de exenatide LA, com a magnitude de excursões pós jantar decrescidas por tanto quanto quatro vezes com 2,0 mg exenatide LAR comparada com placebo LAR.

[00268] A hemoglobina glicosilada foi reduzida na primeira medida pós-exenatide LAR (Semana 3) para ambos os grupos de exenatide LAR e decréscimo progressivo durante o período de tratamento (Figura 2C). Na Semana 15, hemoglobina glicosilada significante mudou da linha de base de $-1,4 \pm 0,3\%$ e $-1,7 \pm 0,3\%$ foram observados para os 0,8 e 2,0 mg de grupos de exenatide LAR, respectivamente, comparado por $+0,4 \pm 0,3\%$ para o grupo de placebo LAR, resultando de meio de hemoglobina glicosilada de valores de 7,2% e 6,6% nos 0,8 e 2,0 mg dos grupos exenatide LAR, comparados aos 9,0% para o grupo placebo LAR. Oitenta e seis por cento de indivíduos com linha de base de hemoglobina glicosilada $\leq 7\%$ nos grupos 2,0 mg e 36% de indivíduos nos grupos de 0,8 mg alcançaram uma hemoglobina glicosilada de $\leq 7\%$ na Semana 15, comparado a 0% de indivíduos no grupo de placebo LAR (figura 2D).

[00269] O peso corporal decresceu progressivamente com 2,0 mg de tratamento de exenatide LAR, com uma mudança significativa de linha de base na Semana 15 de $-3,8 \pm 1,5$ kg (3,5% de peso corporal total) (Figura 3). O peso corporal foi essencialmente não modificado pelo 0,8 mg de exenatide LAR e grupos de placebo LAR.

[00270] É para ser compreendido que a presente invenção foi des-

crita em detalhes por meio de ilustração e exemplo no intuito de inteirar outros versados na técnica com a invenção, seus princípios, e suas aplicações práticas. Formulações e processos particulares da presente invenção não são limitados às prescrições das modalidades específicas apresentadas, mas, ao invés disso, as descrições e os exemplos devem ser vistos em termos das reivindicações que se seguem e seus equivalentes. Enquanto alguns dos exemplos e descrições acima incluem algumas conclusões sobre a maneira que a invenção pode funcionar, o inventor não intencionou ser limitado a aquelas conclusões e funções, mas colocam-nos em seguida apenas como explicações possíveis.

[00271] É para ser adicionalmente entendido que as modalidades específicas da presente invenção, como apresentadas anteriormente, não pretendem ser exaustivas ou limitantes da invenção, e que várias alternativas, modificações e variações serão aparentes àqueles versados na técnica à luz dos exemplos precedentes e da descrição detalhada. Consequentemente, essa invenção pretende adotar todas as tais alternativas, modificações e variações que estão dentro do escopo das reivindicações a seguir.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição compreendendo um copolímero biocompatível poli(lactídeo-co-glicolídeo) e 1,0 mg a 5,0 mg de exendina-4, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para uso para tratar diabetes tipo II em um indivíduo, em que o medicamento mantém a exendina-4 em uma concentração plasmática média em estado constante de pelo menos 170 pg / ml, durante pelo menos 1 mês.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que dita composição adicionalmente compreende um açúcar.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que dita composição compreende 5% (p/p) de exendina-4, 2% de sacarose, e 93% (p/p) do copolímero poli(lactídeo-co-glicolídeo).

4. Uso de uma composição compreendendo um copolímero biocompatível poli(lactídeo-co-glicolídeo) e 1,0 mg a 5,0 mg de exendina-4, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para uso na redução de um ou mais de HbA1c, glicose plasmática em jejum e peso corporal de um indivíduo, em que o medicamento mantém a concentração plasmática média em estado constante de exendina-4 de pelo menos 170 pg / ml durante pelo menos 1 mês.

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a glicose plasmática em jejum é reduzida para menos de 140 mg/dl.

6. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a glicose plasmática em jejum é reduzida para menos de 130 mg/dl.

7. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que a glicose plasmática em jejum é reduzida para menos de 120 mg/dl.

8. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dita redução de HbA1c é de pelo menos 1,5%.

9. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dita redução de HbA1c é de pelo menos 2,0%.

10. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dita redução de HbA1c é de pelo menos 2,5%.

11. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dita HbA1c é reduzida a menos que 7,0%.

12. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dita HbA1c é reduzida a menos que 6,5%.

13. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dita redução de peso é de pelo menos 2Kg.

14. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dita redução de peso é de pelo menos 3Kg.

15. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dita redução de peso é de pelo menos 4Kg.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 15, caracterizado pelo fato de que dita composição compreende adicionalmente um açúcar.

17. Uso de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que dita composição compreende 5% (p/p) de exendina-4, 2% de sacarose, e 93% (p/p) do copolímero poli(lactídeo-co-glicolídeo).

18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que dita concentração plasmática média em estado constante de dita exendina-4 está entre 170 pg/ml e 600 pg/ml.

19. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que dita concentração plasmática média em estado constante de dita exendina-4 está entre 170 pg/ml e 350

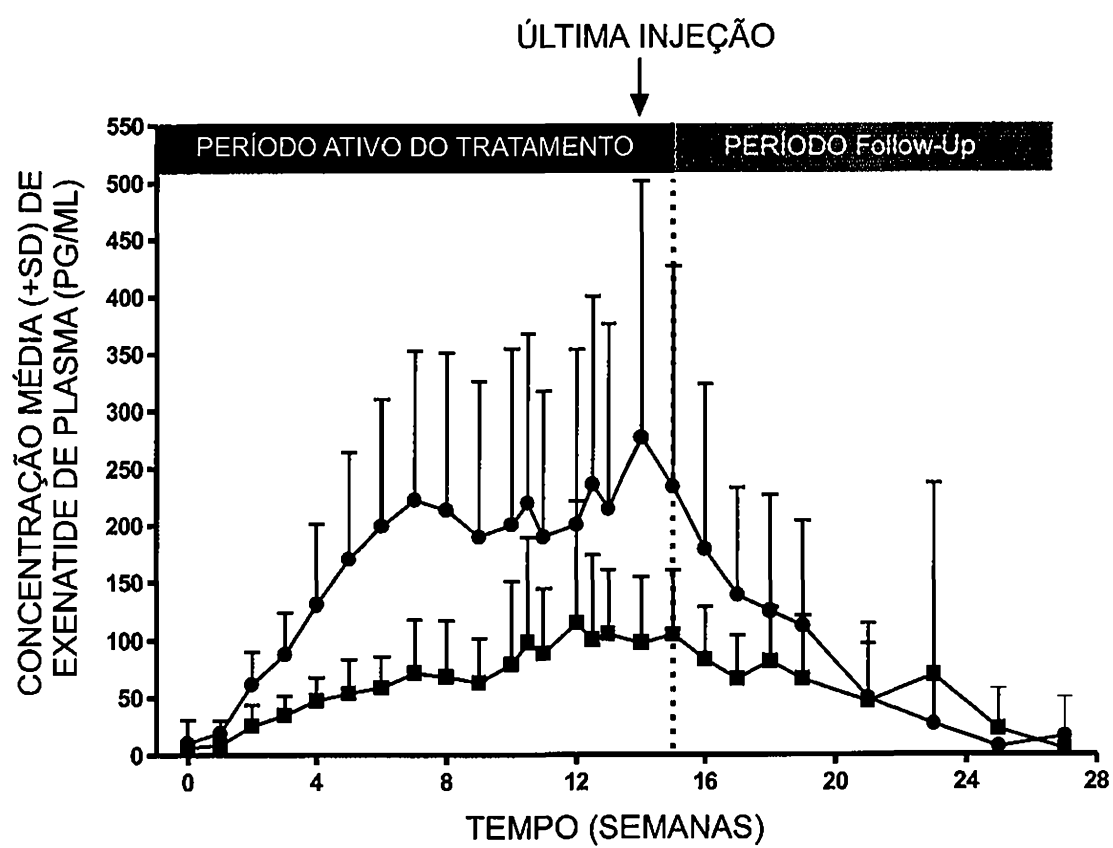
pg/ml.

20. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, caracterizado pelo fato de que dita concentração plasmática média em estado constante de dita exendina-4 está entre 170 pg/ml e 290 pg/ml.

341
8

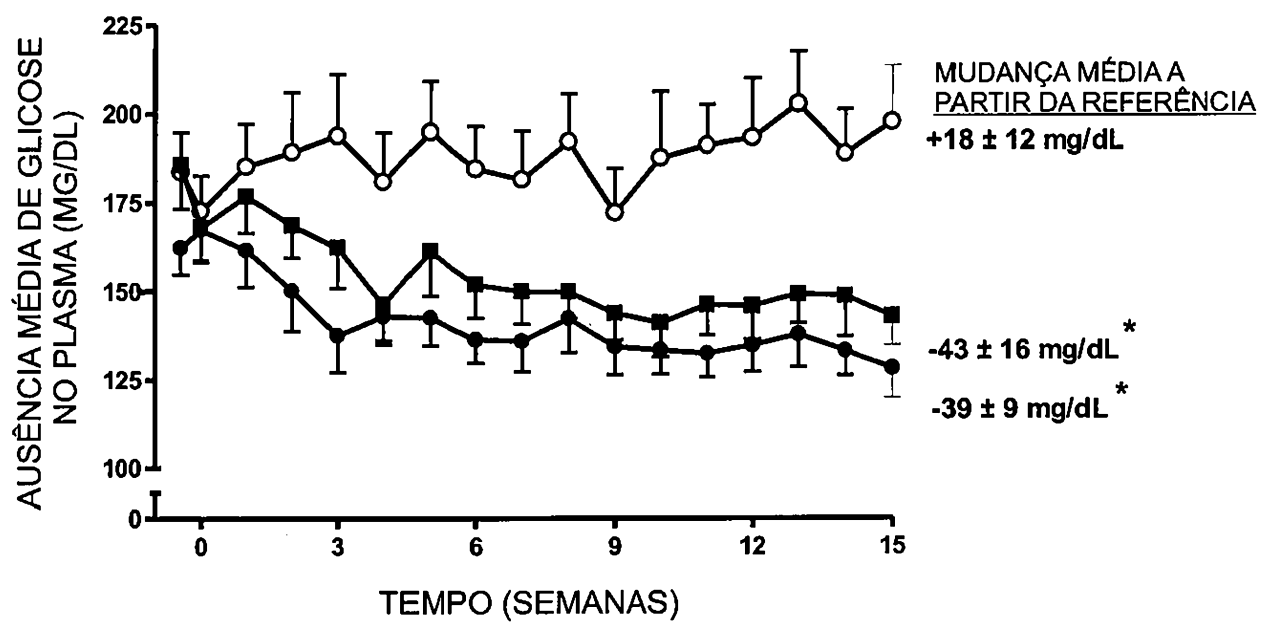
1/6

FIG 1



2/6

FIG 2A



3/6

FIG 2B

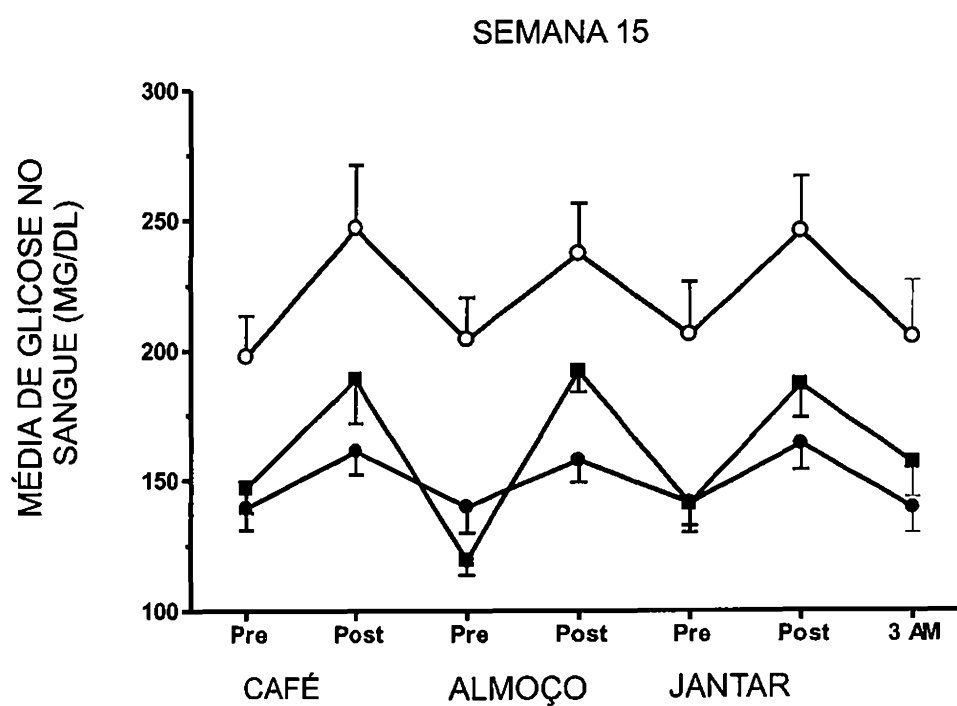
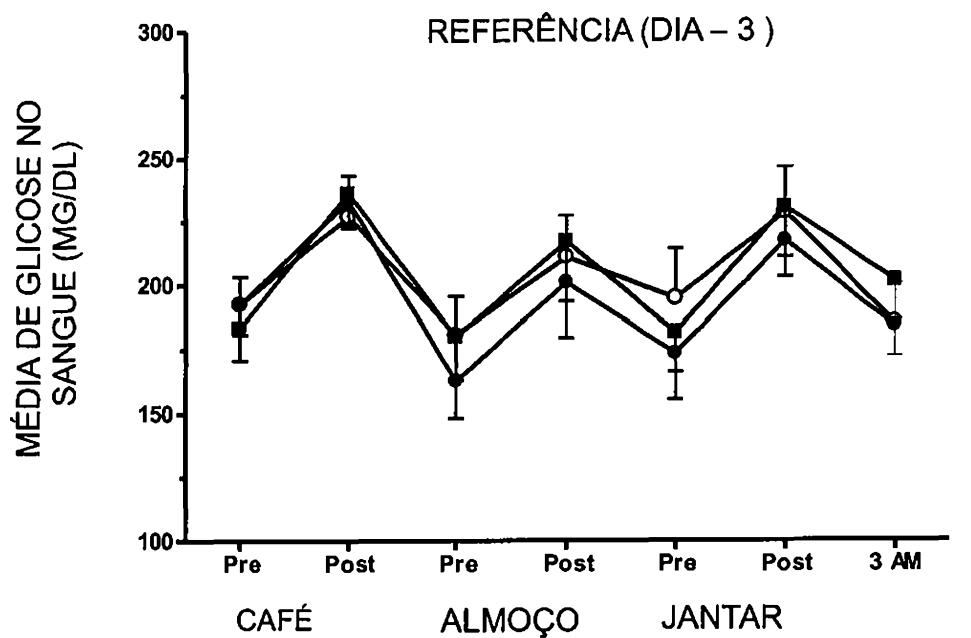


FIG 2C

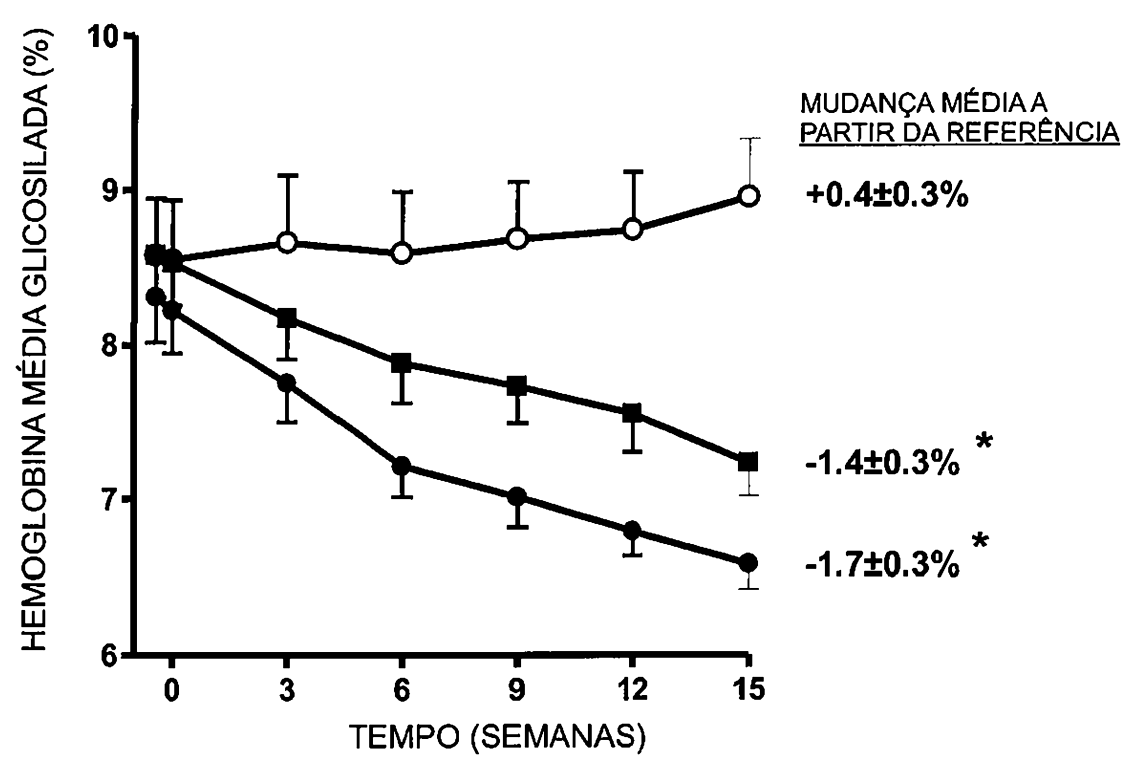


FIG 2D

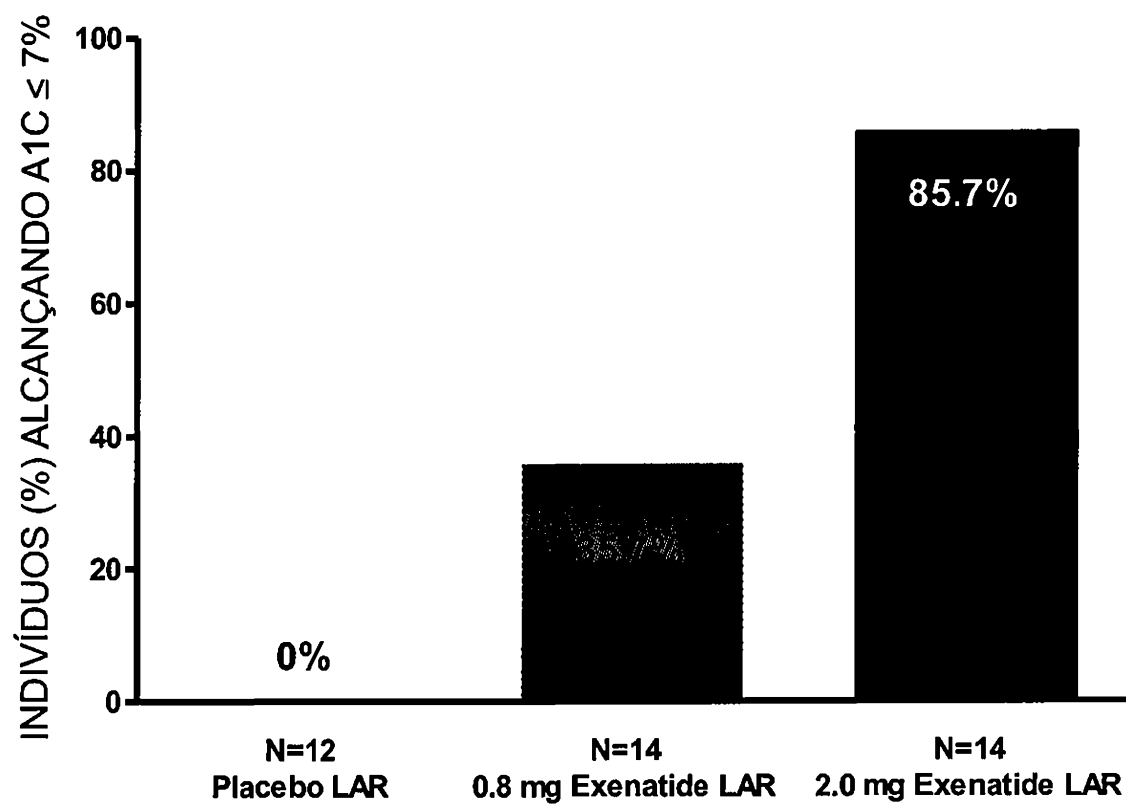


FIG 3

