CSA125635

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENCIONES

21. **EXPEDIENTE No.** 10-70926

54. **TÍTULO** METODO PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y ENFERMEDADES Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA OBESIDAD

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO SAN DIEGO, CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35,456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**

(FORMA P-10)

14-06-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-070926- -00000-0000
Fecha: 2010-06-11 16:05:49 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 520

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Dirección: 9360 Towne Centre Drive,
San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de América

Domicilio: San Diego,
California,
Estados Unidos de América

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4 INVENTOR (ES) (72)

1. Jonathan David ROTH
9360 Towne Centre Drive,
San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de América

2. Alain D. BARON
9360 Towne Centre Drive,
San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de América

3. Christen ANDERSON
9360 Towne Centre Drive,
San Diego,
California 92121,
Estados Unidos de América

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/084733 Fecha: 14 de noviembre de 2007
Publicación Internacional No. WO 2009/064298 A1 Fecha: 22 de mayo de 2009

6 Título (54)

MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y ENFERMEDADES Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA OBESIDAD

7 Clasificación Internacional (51) A61K 038/022

8 Prioridad SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
_____	_____	_____

9

Comprobante de pago No.: 10-40,460 **Fecha:** 10 de mayo de 2010
Comprobante de pago No.: 10-44,073 **Fecha:** 31 de mayo de 2010
Comprobante de pago No.: 10-44,074 **Fecha:** 31 de mayo de 2010
Comprobante de pago No.: 10-46,644 **Fecha:** 8 de junio de 2010

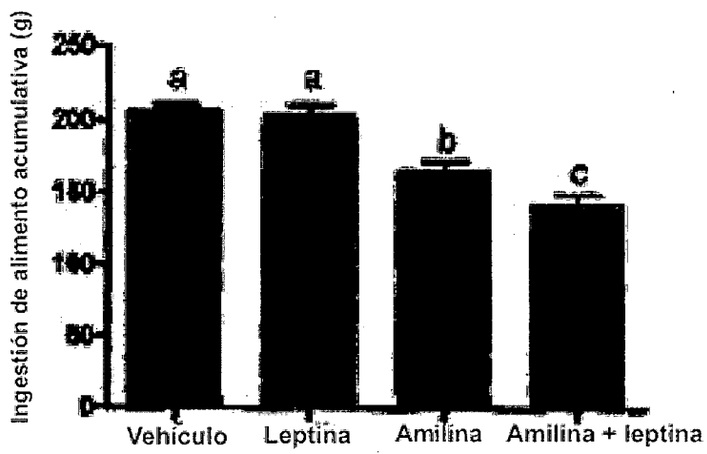
10

Anexos:

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $ 554.000.oo.
- [x] Comprobante de pago por 66 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $1'716.000.oo.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [ ] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [x] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [x] Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia De Páez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/064298 A1

   Descripción:

   Páginas 92 en el idioma original

   Páginas 173 en español

   Reivindicaciones: Número (s) 76

   Figuras: Número (s) 32

2. ☒ Listado de Secuencias.

3. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

4. ☒ Modificaciones de acuerdo al Artículo 19.

5. ☒ Extracto de publicación.

SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
22 May 2009 (22.05.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/064298 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 38/22 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/084733

(22) International Filing Date:
14 November 2007 (14.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 9360 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **ROTH, Jonathan, David** [US/US]; 9360 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121 (US). **BARON, Alain, D.** [US/US]; 9360 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121 (US). **ANDERSON, Christen** [US/US]; 9360 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(74) Common Representative: **AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.**; Amylin Pharmaceuticals, Inc., 9360 Towne Centre Drive, San Diego, CA 92121 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

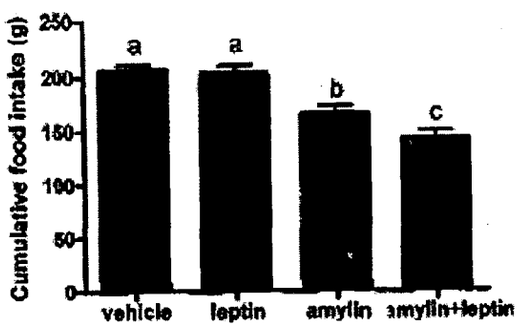
Declaration under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:
— *with international search report*
— *with amended claims*

(54) Title: METHODS FOR TREATING OBESITY AND OBESITY RELATED DISEASES AND DISORDERS

(57) Abstract: Methods for treating obesity or obesity related disorders are disclosed. These methods include the use of anti-obesity agents directed to the forebrain in combination with anti-obesity agents directed to the hindbrain.

Fig. 1



WO 2009/064298 A1

METHODS FOR TREATING OBESITY AND OBESITY RELATED DISEASES AND DISORDERS

FIELD OF THE INVENTION

[0001] The present invention relates to the medical field and in particular to the field of health, diet and nutrition. The invention relates to the use of anti-obesity agents.

BACKGROUND

[0002] Obesity and its associated disorders are common and very serious public health problems in the United States and throughout the world. Upper body obesity is the strongest risk factor known for type 2 diabetes mellitus and is a strong risk factor for cardiovascular disease. Obesity is a recognized risk factor for hypertension, atherosclerosis, congestive heart failure, stroke, gallbladder disease, osteoarthritis, sleep apnea, reproductive disorders such as polycystic ovarian syndrome, cancers of the breast, prostate, and colon, and increased incidence of complications of general anesthesia (*see, e.g.*, Kopelman, *Nature* 404: 635-43 (2000)).

[0003] Obesity reduces life-span and carries a serious risk of the co-morbidities listed above, as well disorders such as infections, varicose veins, acanthosis nigricans, eczema, exercise intolerance, insulin resistance, hypertension hypercholesterolemia, cholelithiasis, orthopedic injury, and thromboembolic disease (Rissanen *et al., Br. Med. J.* 301: 835-7 (1990)). Obesity is also a risk factor for the group of conditions called insulin resistance syndrome, or "Syndrome X" and metabolic syndrome. The worldwide medical cost of obesity and associated disorders is enormous.

[0004] The pathogenesis of obesity is believed to be multifactorial. A problem is that, in obese subjects, nutrient availability and energy expenditure do not come into balance until there is excess adipose tissue. The central nervous system (CNS) controls energy balance and coordinates a variety of behavioral, autonomic and endocrine activities appropriate to the metabolic status of the animal. The mechanisms or systems that control these activities are broadly distributed across the forebrain (e.g., hypothalamus), hindbrain (e.g., brainstem), and spinal cord. Ultimately, metabolic (i.e., fuel availability) and cognitive (i.e., learned preferences) information from these systems is integrated and the decision to engage in appetitive (food seeking) and consummatory (ingestion) behaviors is either turned on (meal procurement and initiation) or turned off (meal termination). The hypothalamus is thought to be principally

responsible for integrating these signals and then issuing commands to the brainstem. Brainstem nuclei that control the elements of the consummatory motor control system (e.g., muscles responsible for chewing and swallowing). As such, these CNS nuclei have literally been referred to as constituting the "final common pathway" for ingestive behavior.

[0005] Neuroanatomical and pharmacological evidence support that signals of energy and nutritional homeostasis integrate in forebrain nuclei and that the consummatory motor control system resides in brainstem nuclei, probably in regions surrounding the trigeminal motor nucleus. There are extensive reciprocal connection between the hypothalamus and brainstem. A variety of CNS-directed anti-obesity therapeutics (e.g., small molecules and peptides) focus predominantly upon forebrain substrates residing in the hypothalamus and/or upon hindbrain substrates residing in the brainstem.

[0006] Obesity remains a poorly treatable, chronic, essentially intractable metabolic disorder. Accordingly, a need exists for new therapies useful in weight reduction and/or weight maintenance in a subject. Such therapies would lead to a profound beneficial effect on the subject's health.

[0007] All patents, patent applications, and publications cited herein are hereby incorporated by reference in their entirety and for all purposes.

SUMMARY

[0008] The present invention provides methods and compositions useful in the control, treatment and prevention of obesity and obesity-related conditions, disorders, and diseases. The methods of the invention involve administration of at least two anti-obesity agents to a subject in amounts effective to control, treat and prevent obesity and obesity-related conditions, disorders and diseases.

[0009] In one aspect, the present invention provides methods for reducing nutrient availability in a subject. In another aspect, the invention provides methods for reducing weight of a subject. In one aspect, the present invention provides methods for inducing a synergistic anti-obesity effect among compounds.

[0010] In one aspect, the present invention provides methods for treating obesity in a subject comprising peripherally administering therapeutically effective amounts of at least two different anti-obesity agents, wherein at least one anti-obesity agent acts upon structures in the forebrain

involved in food intake or body weight modulation and at least one anti-obesity agent that acts upon structures in the hindbrain involved in food intake or body weight modulation, wherein when one anti-obesity agent is a PYY(3-36) a PYY(3-36) analog, or a PYY(3-36) agonist, then another anti-obesity agent is not an amylin, an amylin agonist, an amylin analog, a CCK, a CCK analog, or a CCK agonist, and wherein when one anti-obesity agent is an exendin, an exendin derivative or an exendin agonist, then another anti-obesity agent is not an amylin, an amylin agonist, an amylin analog.

[0011] In certain embodiments, the methods of the invention include administration to a subject at least two different anti-obesity agents where at least one of the anti-obesity agents is selected from the group consisting of a NPY1 receptor antagonist, an NPY5 receptor antagonist, an NPY2 receptor agonist, an NPY4 receptor agonist, a leptin, a recombinant leptin, a leptin derivative, a leptin agonist, a CNTF, a CNTF agonist/modulator, a CNTF derivative, a MCH1R antagonist, a MCH2R antagonist, a melanocortin 4 agonist, a MC4 receptor agonist, a cannabinoid receptor (CB-1) antagonist/inverse agonist, a ghrelin antagonist, a 5HT2c agonist, a serotonin reuptake inhibitor, a serotonin transport inhibitor, an exendin, an exendin derivative, an exendin agonist, a GLP-1, a GLP-1 analog, a GLP-1 agonist, a DPP-IV inhibitor, an opioid antagonist, an orexin antagonist, a metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonist, a histamine 3 antagonist/inverse agonist, topiramate, a CCK, a CCK analog, a CCK agonist, an amylin, an amylin analog, and an amylin agonist. In certain embodiments, the anti-obesity agent administered is phentermine, rimonabant, sibutramine or pramlintide (human ^{25,28,29}Pro-amylin).

[0012] In certain embodiments, the invention provides a method of treating obesity in a subject comprising peripherally administering therapeutically effective amounts of at least two anti-obesity agents, wherein the first anti-obesity agent is selected from the group consisting of a NPY1 receptor antagonist, an NPY5 receptor antagonist, an NPY2 receptor agonist, an NPY4 receptor agonist, a leptin, a recombinant leptin, a leptin derivative, a leptin agonist, a CNTF, a CNTF agonist/modulator, a CNTF derivative, a MCH1R antagonist, a MCH2R antagonist, a melanocortin 4 agonist, a MC4 receptor agonist, a cannabinoid receptor (CB-1) antagonist/inverse agonist, a ghrelin antagonist, a 5HT2c agonist, a serotonin reuptake inhibitor, a serotonin transport inhibitor, an exendin, an exendin derivative, an exendin agonist, a GLP-1, a GLP-1 analog, a GLP-1 agonist, a DPP-IV inhibitor, an opioid antagonist, an orexin antagonist, a metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonist, a histamine 3 antagonist/inverse agonist, topiramate, wherein the second anti-obesity agent is selected from the group consisting of a

CCK, a CCK analog, a CCK agonist, an amylin, an amylin analog, and an amylin agonist, wherein when the first anti-obesity agent is not a PYY(3-36) a PYY(3-36) analog, or a PYY(3-36) agonist, and wherein when the first anti-obesity agent is an exendin, an exendin derivative or an exendin agonist, then the second anti-obesity agent is not an amylin, an amylin agonist, an amylin analog.

[0013] In certain embodiments, the invention provides methods of treating obesity comprising administration of a first anti-obesity agent selected from an amylin, an amylin analog or an amylin agonist in combination with a second anti-obesity agent selected from a leptin, a recombinant leptin, a leptin derivative or a leptin agonist, wherein the administration of the agents result in a synergistic effect as compared to administration of either agent alone.

[0014] In certain embodiments, the invention provides methods whereby the subject reduces body weight by least 10%, the subject reduces body fat mass, the subject loses ectopic fat, or any combination thereof.

[0015] In some embodiments, the methods are direct to a subject which suffers from obesity, an obesity-related disorder, an obesity related disease, an obesity-related condition, diabetes, insulin-resistance syndrome, lypodystrpohy, nonalcoholic steatohepatitis, a cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome or a desire to lose body weight.

[0016] In one aspect, administration of the anti-obesity agents in combination may be simultaneous, concurrent, or sequential administration.

[0017] The present invention is also concerned with treatment of obesity and obesity-related conditions, disorders and diseases, and the use of the anti-obesity agents and compositions of the present invention for manufacture of a medicament useful for treating these conditions.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0018] Fig. 1 is a graph depicting an effect of administration of leptin and amylin on food intake.

[0019] Fig. 2 is a graph depicting an effect of administration of leptin and amylin on body weight.

[0020] Fig. 3 is a graph depicting an effect of administration of leptin and amylin on body composition.

[0021] Fig. 4 is a graph depicting an effect of administration of leptin and amylin on body composition.

[0022] Fig. 5 is a graph depicting an effect of administration of leptin and amylin on energy expenditure.

[0023] Fig. 6A is a graph depicting an effect on body weight of administration of leptin (500 μg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination over two weeks. Fig. 6B is a graph depicting an effect on body fat of a two-week administration of leptin (500 μg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination. Fig. 6C is a graph depicting an effect on body protein of a two-week administration of leptin (500 μg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination.

[0024] Fig. 7 is a graph depicting an effect on body weight of administration of leptin alone (500 μg/kg/day), pair-fed leptin alone (500 μg/kg/day), and leptin (500 μg/kg/day and amylin (100 μg/kg/day) in combination over two weeks.

[0025] Fig. 8 shows graphs depicting serum leptin concentrations in normal HSD and in DIO prone animals that either received vehicle, were pair-fed to the amylin-treated group, or received amylin (100 μg/kg/day) for two weeks.

[0026] Fig. 9A is a graph depicting an effect on body weight of administration of vehicle or leptin (500 μg/kg/day) in normal animals. Fig. 9B is a graph depicting an effect on body weight of administration of vehicle or leptin (500 μg/kg/day) in DIO prone animals.

[0027] Fig. 10A is a graph depicting an effect on body weight of administration of sibutramine (3 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination over two weeks. Fig. 6B is a graph depicting an effect on body fat of a two-week administration of sibutramine (3 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination. Fig. 6C is a graph depicting an effect on body protein of a two-week administration of sibutramine (3 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination.

[0028] Fig. 11A is a graph depicting an effect on body weight of administration of phentermine (10 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination over two weeks. Fig. 6B is a graph depicting an effect on body fat of a two-week administration of phentermine (10 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination. Fig. 6C is a graph

depicting an effect on body protein of a two-week administration of phentermine (10 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination.

[0029] Fig. 12A is a graph depicting an effect on body weight of administration of rimonabant (3 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination over two weeks. Fig. 6B is a graph depicting an effect on body fat of a two-week administration of rimonabant (3 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination. Fig. 6C is a graph depicting an effect on body protein of a two-week administration of rimonabant (3 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination.

[0030] Fig. 13 is a graph depicting the effect of administration of a range of doses of a CB-1 antagonist, either alone or in combination with amylin (100 μg/kg/day), on body weight. The time course of the combinations in the circled area are depicted in Figs. 14 A and B.

[0031] Fig. 14A is a graph depicting the effect of administration of a CB-1 antagonist (1 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination, on body weight. Fig. 14B is a graph depicting the effect of administration of a CB-1 antagonist (3 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination, on body weight.

[0032] Fig. 15A is a graph depicting an effect on body weight of administration of an exendin-4 analog (10 μg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination over two weeks. Fig. 6B is a graph depicting an effect on body fat of a two-week administration of an exendin-4 analog (10 μg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination. Fig. 6C is a graph depicting an effect on body protein of a two-week administration of exendin-4 (10 μg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination.

[0033] Fig. 16A is a graph depicting an effect on body weight of administration of PYY(3-36) (1 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination over two weeks. Fig. 16B is a graph depicting an effect on body fat of a two-week administration of PYY(3-36) (1 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination. Fig. 16C is a graph depicting an effect on body protein of a two-week administration of PYY(3-36) (1 mg/kg/day) and amylin (100 μg/kg/day), either alone or in combination.

[0034] Fig. 17 provides the mean plasma concentrations of pramlintide and metreleptin in subjects (N=31) enrolled in a 24-week study of the effects of the combination of an amylin agonist and a leptin (Example 8). Metreleptin and pramlintide were administered at 5 mg BID

and 360 microgram (mcg) BID, respectively, within 15 min prior to breakfast and dinner. Assay for metreleptin and pramlintide were conducted by routine methods known in the art. Legend: metreleptin (triangle with base up); pramlintide (triangle with base down).

[0035] Fig. 18 shows the mean change in body weight from enrollment over the course of a 24-week study (Example 8.) Doses are as described for Fig. 17 and in Example 8. Legend: metreleptin (boxes); pramlintide (triangle with base down); metreleptin+pramlintide (triangle with base up).

[0036] Fig. 19 demonstrates least squares change in body weight from enrollment during the 24-week study described in Example 8.

[0037] Fig. 20 demonstrates median change in body weight from enrollment during the 24-week study described in Example 8.

[0038] Fig. 21 demonstrates mean change in body weight from baseline during the 24-week study described in Example 8.

[0039] Fig. 22 demonstrates categorical change in body weight from enrollment to week 20 during the 24-week study described in Example 8.

[0040] Fig. 23 demonstrates categorical change in body weight from enrollment to week 20 during the 24-week study based on weight loss described in Example 8.

[0041] Fig. 24 demonstrates rate of change in body weight during early rate (0-12 weeks) and late rate (12-20 weeks) in the 24-week study described in Example 8.

[0042] Fig. 25 demonstrates mean absolute change in body weight from enrollment by sex during the 24-week study described in Example 8.

[0043] Fig. 26 demonstrates mean percentage change in body weight from enrollment by sex during the 24-week study described in Example 8.

[0044] Fig. 27 demonstrates mean absolute change in body weight from enrollment by BMI category during the 24-week study described in Example 8.

[0045] Fig. 28 demonstrates mean percentage change in body weight from enrollment by BMI category during the 24-week study described in Example 8.

[0046] Fig. 29 demonstrates mean absolute change in body weight from enrollment by initial weight loss during the 24-week study described in Example 8.

[0047] Fig. 30 demonstrates mean percentage change in body weight from enrollment by initial weight loss during the 24-week study described in Example 8.

[0048] Fig. 31 demonstrates mean percentage change in total excess body weight from enrollment during the 24-week study described in Example 8.

[0049] Fig. 32 demonstrates mean change in waist circumference from enrollment during the 24-week study described in Example 8.

DETAILED DESCRIPTION

[0050] We have discovered that administration of an anti-obesity agent that acts upon structures in the forebrain involved in food intake and/or body weight modulation in combination with an anti-obesity agent that acts upon structures in the hindbrain involved in food intake and/or body weight modulation is surprisingly effective in reducing nutrient availability and in treating obesity and obesity related conditions, disorders, and diseases. It has been discovered that when administration of such anti-obesity agents is combined in this manner, the anti-obesity agents are more effective in reducing nutrient availability in the recipient than use of one of the agents alone. As shown herein, for example, a combination of anti-obesity agents can act synergistically to reduce nutrient availability, e.g., to reduce weight, reduce fat, reduce food intake, or any combination of these three.

[0051] Particular areas of the forebrain (telencephalonic- and diencephalonic-derived constituents of the brain) and hindbrain or brainstem (including the midbrain, pons and medulla) have been identified as being involved in controlling energy balance. Forebrain structures or nuclei residing in the hypothalamus involved in food intake and/or body weight modulation include, for example, the arcuate nucleus (ARC), the paraventricular nucleus (PVN), the dorsomedial hypothalamus (DMH), the ventromedial nucleus (VMH), and the lateral hypothalamus nucleus (LHA). Hindbrain structures or nuclei residing in the brainstem involved in food intake and/or body weight modulation include, for example, the nucleus of the solitary tract (NST), the area postrema (AP), and the lateral parabrachial nucleus (lPBN). Brainstem nuclei that control the elements of the consummatory motor control system are likely controlled

by primary or second order projections from brainstem regions like the NST, AP, and lPBN. It is noteworthy that the AP, NST and lPBN have all been shown to (collectively and independently) possess their own integrative abilities.

[0052] A variety of CNS-directed anti-obesity agents act upon these forebrain structures residing in the hypothalamus involved in food intake and/or body weight modulation. In addition, CNS-directed anti-obesity agents act upon hindbrain structures residing in the brainstem involved in food intake and/or body weight modulation. Examples of such anti-obesity agents are described herein. See Table 1 for examples. Such agents include, for example, neuropeptide Y1 (NPY1) receptor antagonists, NPY5 receptor antagonists, leptin and leptin agonists, ciliary neurotrophic factor (CNTF) and CNTF agonists, melanin-concentrating hormone (MHC) and MCH antagonists, melacortins (MC) and MC agonists, cannabinoid receptor (CB-1) antagonists, serotonin (5-HT) and 5-HT agonists, peptide YY (PYY) and PYY agonists, exendin and exendin agonists, GLP-1 and GLP-1 agonist, DPP-IV inhibitors, ghrelin and ghrelin antagonists, cholecystokinin (CCK) and CCK agonists, and amylin and amylin agonists.

Table 1. Individual anti-obesity targets and location

Signaling System	CNS Region	Food Intake Role	Anti-obesity agents
Neuropeptide Y (NPY)	Forebrain (ARC/PVN)	Increases intake	NPY1 and NPY5 receptor antagonists
Leptin	Forebrain (ARC)	Decreases intake	Leptin, or agonists
Ciliary neurotrophic factor (CNTF)	Forebrain (ARC)	Decreases intake	CNTF (Axokine®)
Melanin-concentrating hormone (MCH)	Forebrain (ARC/PVN)	Increases intake	MCH antagonists
Melanocortins (MC)	Forebrain (PVN/ARC)	Agonists decrease intake	MC4 agonists
Cannabinoids (CB)	Forebrain (widespread)	Increase intake	Cannabinoid receptor antagonists

Serotonin (5-HT)	Forebrain (VMH)	Decrease intake	5-HT2C agonists
Peptide YY (PYY)	Forebrain (ARC)	Decrease intake	PYY(3-36) agonists
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	Forebrain (PVN)	Decrease intake	Exenatide and other GLP-1 ligands, DPP-IV inhibitors
Ghrelin	Forebrain (ARC)	Increase intake	Ghrelin antagonists
Cholecystokinin (CCK)	Hindbrain (AP)	Decrease intake	CCK agonists
Amylin	Hindbrain (AP)	Decrease intake	Amylin agonists, Pramlintide, amylin analogs

[0053] In certain embodiments, the methods include a first compound that predominantly targets the energy balance centers of the hypothalamus, such as the ARC, PVN, VM, and LH. In certain embodiments, the methods include a second compound that predominantly targets the energy balance centers of the hindbrain such as the NST, the AP and the lPBN.

[0054] In certain embodiments, these compounds are anti-obesity agents. In certain embodiments, the methods may include use of one or more predominantly forebrain acting anti-obesity agents. In other embodiments, the methods may include use of one or more predominantly hindbrain acting anti-obesity agents. Exemplary anti-obesity agents include an NPY1 receptor antagonist, an NPY5 receptor antagonist, a leptin or a leptin agonist or analog, a CNTF (*e.g.*, AXOKINE®), an MCH antagonist, a MC4 agonist, a CB-1 antagonist (*e.g.*, rimonabant), a 5-HT2C agonist, an NPY2 receptor agonist (e.g., a PYY(3-36) or a PYY(3-36) agonist), an exendin or an exendin agonist or analog, a GLP-1 or a GLP-1 agonist or analog, a DPP-IV inhibitor, a ghrelin antagonist, a CCK or a CCK agonist or analog, and an amylin or an amylin agonist or analog.

[0055] As exemplified herein, agonists and antagonists that are anti-obesity agents in the invention include, for example, molecules such peptides, polypeptides and small molecules agents.

[0056] The details of one or more embodiments of the invention are set forth in the accompanying drawings and the description below. Other features, objects, and advantages of the invention will be apparent from the description and drawings, and from the claims.

Definitions

[0057] An "anti-obesity agent" is a compound that is able to reduce nutrient availability to the body upon administration. A "weight-inducing agent" is a compound that would increase nutrient availability to the body. In one aspect, a weight-inducing agent is an antagonist of an anti-obesity agent.

[0058] As used herein, an anti-obesity agent that "acts on a forebrain structure involved in food intake and/or body weight modulation" stimulates or suppresses activity of a particular region, e.g., particular nuclei and/or neuronal circuits, in the forebrain. This forebrain stimulation or suppression leads to a reduction in nutrient availability to the body. An anti-obesity agent that "acts on a hindbrain structure involved in food intake and/or body weight modulation" stimulates or suppresses activity of a particular region, e.g., particular nuclei and/or neuronal circuits, in the hindbrain. This hindbrain stimulation or suppression results in a reduction in nutrient availability to the body.

[0059] "Reduced nutrient availability" is meant to include any means by which the body reduces the nutrients available to the body to store as fat. In other words, reducing nutrient availability may be by means that include, but are not limited to, reducing appetite, increasing satiety, affecting food choice/taste aversion, increasing metabolism, and/or decreasing or inhibiting food absorption. Exemplary mechanisms that may be affected include delayed gastric emptying or decreased absorption of food in the intestines.

[0060] "Increased nutrient availability" is meant to include any means by which the body increases the nutrients available to the body to store as fat. In other words, increasing nutrient availability may be by means that include, but are not limited to, increasing appetite, decreasing satiety, affecting food choice, decreasing taste aversion, decreasing metabolism, and/or increasing food absorption. Exemplary mechanisms that may be affected include decreasing gastric hypomotility or increasing absorption of food in the intestines.

[0061] While "obesity" is generally defined as a body mass index (BMI) over 30, for purposes of this disclosure, any subject, including those with a BMI of less than 30, who needs or wishes to reduce body weight or prevent body weight gain is included in the scope of "obese." Thus,

subjects with a BMI of less than 30 and 25 and above (considered overweight) or below 25 are also included in the subjects of the invention. Morbid obesity refers to a BMI of 40 or greater.

[0062] With regard to the methods to reduce nutrient availability, as used herein, a "subject in need thereof" includes subjects who are overweight or obese or morbidly obese, or desirous of losing weight. In addition, subjects who are insulin resistant, glucose intolerant, or have any form of diabetes mellitus (e.g., type 1, 2 or gestational diabetes) can benefit from these methods to reduce nutrient availability.

[0063] With regard to the methods to increase nutrient availability, as used herein, a "subject in need thereof" includes subjects who are underweight or desirous of gaining weight.

[0064] A "subject" is meant to include any animal, including humans, primates, and other mammals including rats, mice, pets such as cats, dogs, livestock such as horses, cattle, sheep and goats, as well as chicken, turkey and any other animal for which body weight or altering body composition may be an issue.

[0065] By "metabolic rate" is meant the amount of energy liberated/expended per unit of time. Metabolism per unit time can be estimated by food consumption, energy released as heat, or oxygen used in metabolic processes. It is generally desirable to have a higher metabolic rate when one wants to loose weight. For example, a person with a high metabolic rate may be able to expend more energy (e.g., the body burns more calories) to perform an activity than a person with a low metabolic rate for that activity.

[0066] As used herein, "lean mass" or "lean body mass" refers to muscle and bone. Lean body mass does not necessarily indicate fat free mass. Lean body mass contains a small percentage of fat (roughly 3%) within the central nervous system (brain and spinal cord), marrow of bones, and internal organs. Lean body mass is measured in terms of density. Methods of measuring fat mass and lean mass include, but are not limited to, underwater weighing, air displacement plethysmograph, x-ray, DEXA scans, MRIs and CT scans. In certain embodiments, fat mass and lean mass is measured using underwater weighing as known in the art.

[0067] By "fat distribution" is meant the location of fat deposits in the body. Such locations of fat deposition include, for example, subcutaneous, visceral and ectopic fat depots.

[0068] By "subcutaneous fat" is meant the deposit of lipids just below the skin's surface. The amount of subcutaneous fat in a subject can be measured using any method available for the

measurement of subcutaneous fat. Methods of measuring subcutaneous fat are known in the art, for example, those described in U.S. Patent No. 6,530,886, the entirety of which is incorporated herein by reference.

[0069] By "visceral fat" is meant the deposit of fat as intra-abdominal adipose tissue. Visceral fat surrounds vital organs and can be metabolized by the liver to produce blood cholesterol. Visceral fat has been associated with increased risks of conditions such as polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome and cardiovascular diseases.

[0070] By "ectopic fat storage" is meant lipid deposits within and around tissues and organs that constitute the lean body mass (e.g., skeletal muscle, heart, liver, pancreas, kidneys, blood vessels). Generally, ectopic fat storage is an accumulation of lipids outside classical adipose tissue depots in the body.

[0071] As used herein, and as well-understood in the art, "treatment" is an approach for obtaining beneficial or desired results, including clinical results. "Treating" or "palliating" a disease, disorder, or condition means that the extent and/or undesirable clinical manifestations of a condition, disorder, or a disease state are lessened and/or time course of the progression is slowed or lengthened, as compared to not treating the disorder. For example, in treating obesity, a decrease in body weight, *e.g.*, at least a 5% decrease in body weight, is an example of a desirable treatment result. For purposes of this invention, beneficial or desired clinical results include, but are not limited to, alleviation or amelioration of one or more symptoms, diminishment of extent of disease, stabilized (i.e., not worsening) state of disease, delay or slowing of disease progression, amelioration or palliation of the disease state, and remission (whether partial or total), whether detectable or undetectable. "Treatment" can also mean prolonging survival as compared to expected survival if not receiving treatment. Further, treating does not necessarily occur by administration of one dose, but often occurs upon administration of a series of doses. Thus, a therapeutically effective amount, an amount sufficient to palliate, or an amount sufficient to treat a disease, disorder, or condition may be administered in one or more administrations.

[0072] As used herein, the term "therapeutically effective amount" means the amount of the active compounds in the composition that will elicit the biological or medical response in a tissue, system, subject, or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician, which includes alleviation of the symptoms of the disorder being

treated. The novel methods of treatment of this invention are for disorders known to those skilled in the art.

[0073] As used herein, the term "prophylactically effective amount" means the amount of the active compounds in the composition that will elicit the biological or medical response in a tissue, system, subject, or human that is being sought by the researcher, veterinarian, medical doctor or other clinician, to prevent the onset of obesity or an obesity-related disorder, condition or disease in subjects as risk for obesity or the obesity-related disorder, condition or disease.

[0074] As used herein, the singular form "a", "an", and "the" includes plural references unless otherwise indicated or clear from context. For example, as will be apparent from context, "an" amylin agonist can include one or more amylin agonists.

[0075] As used herein, an "analog" refers to a peptide whose sequence was derived from that of a base reference peptide, *e.g.,* amylin and calcitonin, and includes insertions, substitutions, extensions, and/or deletions of the reference amino acid sequence, for example having at least 50 or 55% amino acid sequence identity with the base peptide, in other cases, for example, having at least 70%, 80%, 90%, or 95% amino acid sequence identity with the base peptide. Such analogs may comprise conservative or non-conservative amino acid substitutions (including non-natural amino acids and L and D forms). Analogs include compounds having agonist and compounds having antagonist activity. Analogs, as herein defined, also include derivatives.

[0076] A "derivative" is defined as a reference peptide or analogs, described above, having a chemical modification of one or more of its amino acid side groups, α-carbon atoms, terminal amino group, or terminal carboxylic acid group. A chemical modification includes, but is not limited to, adding chemical moieties, creating new bonds, and removing chemical moieties. Modifications at amino acid side groups include, without limitation, acylation of lysine ε-amino groups, N-alkylation of arginine, histidine, or lysine, alkylation of glutamic or aspartic carboxylic acid groups, and deamidation of glutamine or asparagine. Modifications of the terminal amino include, without limitation, the desamino, N-lower alkyl, N-di-lower alkyl, and N-acyl modifications. Modifications of the terminal amino include, without limitation, the desamino, N-lower alkyl, N-di-lower alkyl, and N-acyl modifications, such as alkyl acyls, branched alkylacyls, alkylaryl-acyls. Modifications of the terminal carboxy group include, without limitation, the amide, lower alkyl amide, dialkyl amide, arylamide, alkylarylamide and lower alkyl ester modifications. Lower alkyl is C1-C4 alkyl. Furthermore, one or more side

groups, or terminal groups, may be protected by protective groups known to the ordinarily-skilled synthetic chemist. The α-carbon of an amino acid may be mono- or dimethylated.

[0077] In general, with respect to an amino acid sequence, the term "modification" includes substitutions, insertions, elongations, deletions, and derivatizations alone or in combination. The polypeptides of the invention may include one or more modifications of a "non-essential" amino acid residue. In the context of the invention, a "non-essential" amino acid residue is a residue that can be altered, *e.g.*, deleted or substituted, in the novel amino acid sequence without abolishing or substantially reducing the activity (*e.g.*, the agonist activity) of the polypeptide (*e.g.*, the analog polypeptide). The polypeptides of the invention may include deletions of 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 or more non-essential amino acid residues. The polypeptides of the invention may include additions of at least of 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 or more amino acids without abolishing or substantially reducing the activity of the polypeptide.

[0078] Substitutions include conservative amino acid substitutions. A "conservative amino acid substitution" is one in which the amino acid residue is replaced with an amino acid residue having a similar side chain, or physicochemical characteristics (*e.g.*, electrostatic, hydrogen bonding, isosteric, hydrophobic features). The amino acids may be naturally occurring or nonnatural (unnatural). Families of amino acid residues having similar side chains are known in the art. These families include amino acids with basic side chains (*e.g.*, lysine, arginine, histidine), acidic side chains (*e.g.*, aspartic acid, glutamic acid), uncharged polar side chains (*e.g.*, glycine, asparagine, glutamine, serine, threonine, tyrosine, methionine, cysteine), nonpolar side chains (*e.g.*, alanine, valine, leucine, isoleucine, proline, phenylalanine, tryptophan), β-branched side chains (*e.g.*, threonine, valine, isoleucine) and aromatic side chains (*e.g.*, tyrosine, phenylalanine, tryptophan, histidine). Substitutions may also include non-conservative changes.

[0079] By "amino acid" or "amino acid residue" is meant natural amino acids, unnatural amino acids, and modified amino acid. Unless stated to the contrary, any reference to an amino acid, generally or specifically by name, includes reference to both the D and the L stereoisomers if their structure allow such stereoisomeric forms. Natural amino acids include alanine (Ala), arginine (Arg), asparagine (Asn), aspartic acid (Asp), cysteine (Cys), glutamine (Gln), glutamic acid (Glu), glycine (Gly), histidine (His), isoleucine (Ile), leucine (Leu), Lysine (Lys), methionine (Met), phenylalanine (Phe), proline (Pro), serine (Ser), threonine (Thr), tryptophan (Trp), tyrosine (Tyr) and valine (Val). Unnatural amino acids include, but are not limited to homolysine, homoarginine, homoserine, azetidinecarboxylic acid, 2-aminoadipic acid, 3-aminoadipic acid, beta-alanine, aminopropionic acid, 2-aminobutyric acid, 4-aminobutyric acid,

6-aminocaproic acid, 2-aminoheptanoic acid, 2-aminoisobutyric acid, 3-aminoisbutyric acid, 2-aminopimelic acid, tertiary-butylglycine, 2,4-diaminoisobutyric acid, desmosine, 2,2'-diaminopimelic acid, 2,3-diaminopropionic acid, N-ethylglycine, N-ethylasparagine, homoproline, hydroxylysine, allo-hydroxylysine, 3-hydroxyproline, 4-hydroxyproline, isodesmosine, allo-isoleucine, N-methylalanine, N-methylglycine, N-methylisoleucine, N-methylpentylglycine, N-methylvaline, naphthalanine, norvaline, norleucine, ornithine, pentylglycine, pipecolic acid and thioproline. Additional unnatural amino acids include modified amino acid residues which are chemically blocked, reversibly or irreversibly, or chemically modified on their N-terminal amino group or their side chain groups, as for example, N-methylated D and L amino acids or residues wherein the side chain functional groups are chemically modified to another functional group. For example, modified amino acids include methionine sulfoxide; methionine sulfone; aspartic acid- (beta-methyl ester), a modified amino acid of aspartic acid; N-ethylglycine, a modified amino acid of glycine; or alanine carboxamide, a modified amino acid of alanine. Additional residues that can be incorporated are described in Sandberg *et al.*, *J. Med. Chem.* 41: 2481-91, 1998.

[0080] It should be noted that throughout the application that alternatives are written in Markush groups, for example, each amino acid position that contains more than one possible amino acid. It is specifically contemplated that each member of the Markush group should be considered separately, thereby comprising another embodiment of the invention, and the Markush group is not to be read as a single unit.

Methods of the Invention

[0081] In a general aspect, the invention provides methods for reducing nutrient availability through administration of a combination of anti-obesity agents. Thus, the invention provides methods for treating obesity and obesity-related diseases, disorders, and/or conditions that would benefit from a reduction in nutrient availability. Given the increase in effectiveness when used in combinations, methods of the invention may allow for administration of lower dosages of one or more of the anti-obesity agents used in combination as compared to the use of the agent alone, such as in monotherapy.

[0082] The methods of the invention provide administration of a combination of anti-obesity agents. Administration of the agents "in combination" should be understood to mean providing each of the agents to a subject in need of treatment. Administration of the agents could occur as

a single pharmaceutical dosage formulation containing all of the intended anti-obesity agents or in separately with each intended agent in its own dosage formulation.

[0083] Where separate dosage formulations are used, the individual anti-obesity agents can be administered at essentially the same time, *i.e.*, concurrently, or at separately staggered times, *i.e.*, sequentially prior to or subsequent to the administration of the other anti-obesity agent of the method. In some embodiments, administration in combination involves administration of separate dosage formulations during overlapping intervals. For example, anti-obesity agent 1 is administered from day 1 through day 30 and anti-obesity agent 2 is administered from day 20 through day 50. In other embodiments, administration in combination involves administration of separate dosage formulations in sequential, nonoverlapping intervals. For example, anti-obesity agent 1 is administered from day 1 through day 30 and anti-obesity agent 2 is administered from day 35 through day 50. The instant invention is therefore to be understood to include all such regimes of simultaneous, alternating, or completely separate treatments over the total treatment course, and the terms "administration," "administering," "administration in combination" and "administering in combination" are to be interpreted accordingly.

[0084] In certain embodiments, the invention provides methods for reducing nutrient availability through administration of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake and/or body weight modulation in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake and/or body weight modulation. In some cases, the methods of the invention increase or enhance the effectiveness an anti-obesity agent that has limited effectiveness, if any, when used alone (monotherapy). In such cases, the methods of the invention increase or enhance the effectiveness an anti-obesity agent by, for example, preventing or delaying loss of effectiveness by continued use or increasing potency. Methods of the invention may allow for administration of lower dosages of one or more of the anti-obesity agents used in combination as compared to the use of either agent alone.

[0085] In one aspect, methods of the invention provide a synergistic anti-obesity effect among the administered agents. Accordingly, in certain embodiments, administration of a combination of anti-obesity agents results in an effect, e.g., a reduction in nutrient availability, reduction in body weight, reduction in food intake, increase in metabolism, which is greater than the combination of the results of administration of the anti-obesity agent alone (monotherapy).

[0086] In another aspect of the invention, methods are provided which reduce or eliminate a subject's resistance to an anti-obesity agent so that when the agent is administered, it will be able to elicit an anti-obesity response (e.g., reduce nutrient availability, reduce weight, reduce fat mass). For example, and without wishing to be bound by this or any other theory, it is theorized that leptin resistance may be due to the high levels of leptin found in obese subjects (i.e., the body has become desensitized to leptin). Therefore, one method of the invention comprises administering an anti-obesity agent other than leptin (e.g., amylin or an amylin agonist) to reduce weight of the subject so as to reduce or remove the leptin resistance. Once this has been achieved, leptin is then be administered, either alone or in combination with an anti-obesity agent (e.g., amylin or an amylin agonist), for a further anti-obesity effect. Other means of reducing weight to ameliorate leptin resistance are contemplated, such as diet, exercise, other diet drugs, and surgical devices.

[0087] In certain embodiments, the invention is directed to the delivery of a first anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake and/or body weight modulation to prime the body before administration of a second anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake and/or body weight modulation. In certain embodiments, the administration of the first agent is for a number of days, weeks or even months before the administration of the second agent. At this point, the second agent may be administered alone or in combination with the first agent. In certain embodiments, the first anti-obesity agent is amylin or an amylin agonist and the second agent is a leptin or a leptin agonist. In some embodiments, the serum leptin concentration of a subject prior to administration of the anti-obesity agents is greater than 10 ng/ml, in other embodiments, it is greater than 20 ng/ml.

[0088] In certain embodiments, an amylin or an amylin agonist is administered to the subject at least 1 day, 2 days, 3 days, 5 days, 7 days, 10 days, 14 days, 21 days, 28 days or more prior to administration of a leptin or leptin agonist. In some embodiments, prior to administration of a leptin or a leptin agonist, an amylin or an amylin agonist is administered to the subject until the serum leptin concentration in the subject is about 4 ng/ml, less than 4 ng/ml, less than 2 ng/ml, less than 1 ng/ml, or less than about 0.5 ng/ml. In some embodiments, a leptin or a leptin agonist is administered in a replacement therapy amount to achieve near physiological concentrations of leptin in the plasma.

[0089] In another aspect of the present invention, methods for reducing the risk of developing metabolic disorders are provided, where the method comprises administering to the subject a combination of anti-obesity agents in effective amounts to reduce the weight of a subject.

[0090] In some embodiments of the invention, methods of the invention are used to increase the metabolic rate in a subject, decrease a reduction in the metabolic rate in a subject, or preserve the metabolic rate in a subject. In certain embodiments, the metabolic rate may involve the preferential use of the body's fat as an energy source over lean body tissue. In one aspect, lean body mass is not decreased following administration of the combination of anti-obesity agents. In another aspect, a reduction in the lean body mass is lessened or prevented following administration of the combination of anti-obesity agents. In still another aspect, lean body mass is increased following administration of the combination of anti-obesity agents. Such preference for fat as the energy source may be determined by comparing the amount of fatty tissue to lean body tissue, ascertained by measuring total body weight and fat content at the beginning and end of the treatment period. An increase in metabolic rate is a higher level of the use of calories or another energy source by a subject over a period of time compared with the level of use of calories or other energy source by the subject over another period of time under substantially similar or identical conditions without administration of the combination of anti-obesity agents. In certain embodiments, the metabolic rate is increased at least about 5% in a subject, in other embodiments, the metabolic rate is increased at least about 10%, 15%, 20% 25%, 30%, or 35% in a subject compared with the level of use of calories or other energy source by the subject over another period of time under substantially similar or identical conditions without administration of the combination of anti-obesity agents. The increase in metabolic rate can be measured using a respiratory calorimeter, for example. An effective amount of the anti-obesity agents as used in these embodiments is an amount of each agent effective to increase the metabolic rate in a subject when administered in combination compared to a subject not receiving the agents or only one of the agents.

[0091] In another embodiment, a method is provided to reduce a decrease in metabolic rate in a subject. Such a decrease in metabolic rate can be the result of any condition or nutritional or physical regimen that leads to a reduction in metabolic rate, for example, due to a reduced calorie diet, a restricted diet, or weight loss. A restricted diet includes allowances or prohibitions, or both on the types of food or the amounts of food or both permitted in a diet, not necessarily based on calories. For example, as in individual diets, the body compensates with a reduced metabolic rate based on the lower caloric intake. In essence, the body down-regulates the requirement for food, thereby subsisting on less food. As dieting continues, the threshold for caloric intake is reduced. When dieting has ended, the individual typically gains weight while eating a normal diet because of the lowered caloric intake threshold and lower-basal metabolic rate (NIH Technology Assessment Conference Panel (1992) *Ann. Intern. Med.* 116:942-949;

Wadden (1993) *Ann. Intern. Med.* 119:688-693). In one aspect, a method is provided to reduce the loss of metabolic rate in a subject, where the loss of metabolic rate is the result of a reduced calorie diet or weight loss. By using such a method, the subject's reduction in metabolic rate is decreased by at least about 10%, 15%, 20% 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, or 95% in a subject. For such methods, it may be desirable to administer the combination of anti-obesity agents at the time the condition or nutritional or physical regimen is initiated which leads to a loss or reduction in metabolic rate. However, it is also contemplated that administration of the agents is commenced before the condition or nutritional or physical regimen is initiated. In one instance, metabolic rate is measured using a respiratory calorimeter. An effective amount of the anti-obesity agents of as used in this embodiment is an amount of each agent effective to decrease the reduction of the metabolic rate in a subject when administered in combination.

[0092] In another aspect, methods for reducing metabolic plateaus are provided, where a method comprises administering effective amounts of anti-obesity agents in combination to a subject. In certain embodiments, the subject is losing weight, or has lost weight, for example, due to a reduced calorie diet, increased exercise or a combination thereof. By "metabolic plateau" is meant time intervals of steady metabolic rate while the body adjusts to changes in caloric or energy input. Changes in caloric input or expenditure can be the result of, for example, reduced calorie diets or increased physical activity. Such plateaus can be observed, for example, during a weight loss regimen when weight loss slows or stops. In certain embodiments, a method of the present invention reduces the duration of a metabolic plateau in a subject compared with the duration of metabolic plateaus in an otherwise identical subject over the same period of time under substantially similar or identical conditions without administration of the combination of anti-obesity agents. In other embodiments, a method of the present invention reduces the frequency of metabolic plateaus compared with the frequency of metabolic plateaus in an otherwise identical subject over the same period of time under substantially similar or identical conditions without administration of the combination of anti-obesity agents. In still other embodiments, a method of the present invention delays the onset of a metabolic plateau compared with the onset of a metabolic plateau in an otherwise identical subject over the same period of time under substantially similar or identical conditions without administration of the combination of anti-obesity agents. In certain embodiments, metabolic plateaus are identified by charting periods of reduced or no weight loss. In certain embodiments, at least one metabolic plateau is reduced. In other embodiments, at least two, three, four, five, six, seven, eight, nine, or ten metabolic plateaus are reduced. In another aspect, metabolic plateaus are delayed one day as compared to a subject not administered the combination of anti-obesity

agents under identical or similar conditions. In other aspects, metabolic plateaus are delayed 2 days, 3 days, 4 days, 5 days, 6 days, 1 week, 10 days, 2 weeks or 3 weeks in a subject.

[0093] In yet other embodiments, a method is provided to preserve the metabolic rate in a subject. In certain embodiments, the subject may be at risk of losing metabolic rate, for example, due to the initiation of a reduced calorie diet, restricted diet, or anticipated weight loss. A preservation of metabolic rate is a maintenance of the level of the use of calories or another energy source by a subject over a period of time compared with the level of use of calories or other energy source by an otherwise identical subject over the same period of time under substantially similar or identical conditions without administration of the combination of anti-obesity agents. In one aspect, the metabolic rate is maintained within 15% of the subject's metabolic rate prior to the initiation of the event that results in the decrease in metabolic rate. In other aspects, the metabolic rate is maintained within 10%, within 7%, within 5%, within 3% or less of the subject's metabolic rate. In one aspect, the combination of anti-obesity agents is administered at the initiation of a reduced calorie diet, restricted diet, or exercise regimen.

[0094] Metabolic rates can be assessed using any method available for determining such rates, for example by using a respiratory calorimeter. Such methods and devices for assaying metabolic rates are known in the art and are described, for example, in U.S. Patent Nos. 4,572,208, 4,856,531, 6,468,222, 6,616,615, 6,013,009, and 6,475,158. Alternatively, the metabolic rate of an animal can be assessed by measuring the amount of lean tissue versus fatty tissue catabolized by the animal following the diet period. Thus, total body weight and fat content can be measured at the end of the dietary period. In rats, a frequently used method to determine total body fat is to surgically remove and weigh the retroperitoneal fat pad, a body of fat located in the retroperitoneum, the area between the posterior abdominal wall and the posterior parietal peritoneum. The pad weight is considered to be directly related to percent body fat of the animal. Since the relationship between body weight and body fat in rats is linear, obese animals have a correspondingly higher percent of body fat and retroperitoneal fat pad weight.

[0095] In another aspect of the present invention, methods for reducing fat mass by increasing the metabolic rate in a subject are provided, where the methods comprise administering a combination of anti-obesity agents in amounts effective to reduce fat mass by increasing the subject's metabolic rate. Fat mass can be expressed as a percentage of the total body mass. In some aspects, the fat mass is reduced by at least 1%, at least 5%, at least 10%, at least 15%, at least 20%, or at least 25% over the course of treatment. In one aspect, the subject's lean mass is

not decreased over the course of the treatment. In another aspect, the subject's lean mass is maintained or increased over the course of the treatment. In another aspect, the subject is on a reduced calorie diet or restricted diet. By "reduced calorie diet" is meant that the subject is ingesting fewer calories per day than compared to the same subject's normal diet. In one instance, the subject is consuming at least 50 fewer calories per day. In other instances, the subject is consuming at least 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, or 1000 fewer calories per day.

[0096] In certain embodiments of the present invention, a method for altering the fat distribution in a subject is provided where the method comprises administering a combination of anti-obesity agents in amounts effective to alter fat distribution in the subject. In one aspect, the alteration results from an increased metabolism of visceral or ectopic fat, or both in the subject. In some embodiments, the method involves the metabolism of visceral or ectopic fat or both at a rate of at least about 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, or 50% greater than for subcutaneous fat. In one aspect, the methods result in a favorable fat distribution. In certain embodiments, favorable fat distribution is an increased ratio of subcutaneous fat to visceral fat, ectopic fat, or both. In one aspect, the method involves an increase in lean body mass, for example, as a result of an increase in muscle cell mass.

[0097] In other embodiments, methods for reducing the amount of subcutaneous fat in a subject are provided, wherein the method comprises administering, to a subject in need thereof, a combination of anti-obesity agents in amounts effective to reduce the amount of subcutaneous fat in the subject. In one instance, the amount of subcutaneous fat is reduced in a subject by at least about 5%. In other instances, the amount of subcutaneous fat is reduced by at least about 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 40%, or 50% compared to the subject prior to administration of the anti-obesity agents.

[0098] The methods described herein can be used to reduce the amount of visceral fat in a subject. In one instance, the visceral fat is reduced in a subject by at least about 5%. In other instances, the visceral fat is reduced in the subject by at least about 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 40%, or 50% compared to the subject prior to administration of the combination of anti-obesity agents. Visceral fat can be measured through any means available to determine the amount of visceral fat in a subject. Such methods include, for example, abdominal tomography by means of CT scanning and MRI. Other methods for determining visceral fat are described, for example, in U.S. Patent Nos. 6,864,415, 6,850,797, and 6,487,445.

[0099] In certain embodiments, a method for preventing the accumulation of ectopic fat or reducing the amount of ectopic fat in a subject is provided, wherein the method comprises administering, to a subject in need thereof, a combination of anti-obesity agents in amounts effective to prevent accumulation of ectopic fat or to reduce the amount of ectopic fat in the subject. In one instance, the amount of ectopic fat is reduced in a subject by at least about 5% compared to the subject prior to administration of the combination of anti-obesity agents. In other instances, the amount of ectopic fat is reduced in a subject by at least about 10%, or by at least about 15%, 20%, 25%, 30% 40%, or 50%. Alternatively, the amount of ectopic fat is proportionally reduced 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, or 100% in comparison to subcutaneous fat in a subject. Ectopic fat can be measured in a subject using any method available for measuring ectopic fat.

[0100] In other embodiments, methods are provided for producing a more favorable fat distribution in a subject, where the method comprises administering to a subject a combination of anti-obesity agents in amounts effective to produce a favorable fat distribution. In certain embodiments, administration of a combination of anti-obesity agents reduces the amount of visceral fat or ectopic fat, or both, in a subject. For example, administration of a combination of anti-obesity agents, where at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake or body weight modulation or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake or body weight modulation or both. In certain embodiments, the methods preferentially reduce the amount of visceral or ectopic fat, or a combination of both, over the reduction in subcutaneous fat. Such methods result in a higher ratio of subcutaneous fat to visceral fat or ectopic fat. Such improved ratios may result in a reduced risk of the development of cardiovascular diseases, polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, or any combinations thereof. In certain embodiments, ectopic or visceral fat is metabolized at a rate 5% greater than subcutaneous fat. In other embodiments, ectopic or visceral fat is metabolized at a rate at least 10% 15%, 20%, 25%, 30% 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, or 100% greater than subcutaneous fat.

[0101] In still another aspect, methods of the invention include the use of a therapeutically effective amount of a combination of anti-obesity agents administered in combination with glucocortico steroids. Glucocortico steroids have the adverse effect of increasing fat mass and decreasing lean mass. Accordingly, it is contemplated that the anti-obesity agent combination can be used in conjunction with glucocortico steroids under conditions where glucocortico steroid use is beneficial.

[0102] Also provided are methods to reduce weight in a morbidly obese subject by first reducing the subject's weight to a level below that of being morbidly obese, then administering to the subject a combination of anti-obesity agents in effective amounts to further reduce the subject's weight. Methods for reducing a subject's weight to below that of morbid obesity include reducing caloric intake, increasing physical activity, drug therapy, bariatric surgery, such as gastric bypass surgery, or any combinations of the preceeding methods. In one aspect, administering the combination of anti-obesity agents further reduces the weight of the subject. In other embodiments, methods are provided for reducing the body mass index in a subject having a body mass index of 40 or less by administering a combination of anti-obesity agents in effective amounts to further reduce the subject's weight.

[0103] By reducing weight it is meant that the subject loses a portion of his/her total body weight over the course of treatment, whether the course of treatment be days, weeks, months or years. Alternatively, reducing weight can be defined as a decrease in proportion of fat mass to lean mass (in other words, the subject has lost fat mass, but maintained or gained lean mass, without necessarily a corresponding loss in total body weight). An effective amount of the anti-obesity agents administered in combination in these embodiments is an amount effective to reduce a subject's body weight over the course of the treatment, or alternatively an amount effective to reduce the subject's percentage of fat mass over the course of the treatment. In certain embodiments, the subject's body weight is reduced, over the course of treatment, by at least about 1%, by at least about 5%, by at least about 10%, by at least about 15%, or by at least about 20%. Alternatively, the subject's percentage of fat mass is reduced, over the course of treatment, by at least 1%, at least 5%, at least 10%, at least 15%, at least 20%, or at least 25%.

[0104] In certain embodiments, methods of reducing nutrient availability, e.g., reducing weight, in a subject comprise administering to the subject an effective amount of the anti-obesity agents in a bolus dose one or more times a day. A bolus dose is an intermittent dosage of medicine (as opposed to a continuous infusion). A subject can be administered one or more bolus doses per day. The bolus dose can be the same no matter when it is administered to the subject, or can be adjusted such that the subject is administered a larger bolus dose at certain times of the day as compared to others. Administration of an agent in certain formulations, e.g., sustained-release formulations, a bolus dose can be administered less frequently, for example, once every three days, once per week, twice a month, once every month. Furthermore, the time between bolus doses is preferably long enough to allow the drug administered in the previous bolus dose to clear the subject's blood stream.

[0105] In other embodiments, methods of reducing nutrient availability, e.g., reducing weight, in a subject comprise administering to the subject an effective amount of the anti-obesity agents in continuous doses. By continuous dose it is intended to mean the continuous infusion of the drug by, for example, intravenous injection or a transdermal patch. Alternatively, a continuous dose can be administered orally in the form of a controlled release capsule or tablet which releases the drug into the subject's system over a period of time. When administered by a continuous dose, the drug is released over a period of about 1 hour, in some cases the drug is released over a period of about 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, or 24 hours.

[0106] By "administered in combination" is meant that the anti-obesity agents are administered as a single administration, simultaneously as separate doses, or as sequentially administered. Sequential administration refers to administering one of the anti-obesity agents either before or after an anti-obesity agent. In certain embodiments, the first anti-obesity agent is administered about 30 minutes before or after the at least one other anti-obesity agent, in other embodiments about 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or 12 hours before or after the at least one other anti-obesity agents. Any of the administered anti-obesity agents can be administered as a bolus dose or as a continuous dose.

[0107] The present invention is further directed to methods of increasing thermogenesis in a subject, the method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both. Thermogenesis is the process of liberating calories as heat by increasing the body's metabolic rate. Thermogenesis is activated by mechanisms, including supplements, nutrition, exercise, and exposure to cold.

[0108] The present invention is yet further directed to methods of increasing oxidative metabolism in a subject, the method comprising administering to a subject in need thereof an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both. Oxidative metabolism is the process by which oxygen is used to make energy from carbohydrates (sugars).

[0109] In another aspect, a method of inducing a feeling of fullness in a subject is provided, wherein the method comprises administering an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both to said subject.

[0110] In yet another aspect, a method of controlling hunger in a subject is provided, wherein the method comprises administering an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both to said subject.

[0111] In yet a further aspect, a method of prolonging a feeling of satiation in a subject is provided, wherein the method comprises administering an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both to said subject.

[0112] In yet a further aspect, a method of reducing caloric intake by reducing the size of a meal is provided, wherein the method comprises administering an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both to said subject.

[0113] In another aspect, a method of controlling food intake is provided, wherein the method comprises administering an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both to said subject.

[0114] In yet another aspect, a method for ensuring or assisting in compliance with a reduced calorie or restrictive diet is provided, wherein the method comprises administering an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-

obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both to said subject.

[0115] In a further aspect, a method of adjusting a subject's set point so that the body's propensity for homeostasis is adjusted to a healthier set point is provided, wherein the method comprises administering an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both to said subject.

[0116] In yet a further aspect, a method of maintaining weight loss or maintaining the weight lost is provided, wherein the method comprises administering an effective amount of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both to said subject. In other embodiments of this aspect of the invention, the weight loss is maintained by re-setting the subject's set point.

[0117] Furthermore, in certain embodiments, administration of the anti-obesity agents in combination results in a synergistic effect in any of the methods described herein. In addition, in certain embodiments, administration of the anti-obesity agents in combination results in a lower dosage requirement for at least one of the agents, with the same effect.

[0118] In certain embodiments, methods of the invention are of use in treating and/or preventing metabolic conditions or disorders that benefit from a reduction in nutrient availability. Accordingly, these methods may be useful in treating and/or preventing of obesity, diabetes (e.g., type 2 or non-insulin dependent diabetes, type 1 diabetes, and gestational diabetes), eating disorders, insulin-resistance syndrome, and cardiovascular disease.

[0119] In certain embodiments, methods of use in altering fat distribution, reducing fat mass, or both in a subject are provided. Accordingly, subjects for whom altering body composition is of benefit can also benefit from the present methods. Altered body composition, as intended herein, includes loss or maintenance of body fat, with minimization of loss, maintenance, or gain of lean body mass. In such situations, weight may increase as well as decrease. Accordingly, subjects may be lean, overweight, or obese as these terms are generally used in the art. Methods of the invention may also include reducing fat in non-adipose tissue while sparing lean mass.

Uses for this method include treating diseases such as nonalcoholic steatohepatitis (NASH) or lipodystrophy.

[0120] Methods described herein use the administration of at least one anti-obesity agent that acts upon forebrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both in combination with administration of at least one anti-obesity agent that acts upon hindbrain structures involved in food intake, body weight modulation, or both for the control, prevention and/or treatment of such conditions or disorders.

[0121] In another aspect, is provided methods that stimulate food intake, promote body weight gain, or both through administration of agents that act on the forebrain and hindbrain. In such methods, weight–inducing agents are administered to a subject in combination and in amounts effective to stimulate food intake, promote weight gain or both in the subject. These methods are particularly beneficial for diseases and disorders like cachexia and anorexia, and other wasting diseases characterized by loss of appetite, diminished food intake, and body weight loss in a subject. Exemplary weight-inducing agents include NPY1 receptor agonists, NPY5 receptor agonists, leptin antagonists, MCH agonists, MC4 antagonists, cannabinoid receptor agonists, 5-HT2C antagonists, exendin antagonists, GLP-1 antagonists, ghrelin agonists, CCK antagonists, and amylin antagonists. Accordingly, certain embodiments provide methods for stimulating food intake, promoting body weight gain or both in a subject in need thereof comprising administering to the subject at least two or more weight-inducing agents.

[0122] With regard to the administration of weight-inducing agents, the weight-inducing agents are administered as a single administration, simultaneously as separate doses, or as sequentially administered. Where separate dosage formulations are used, the individual weight-inducing agents can be administered at essentially the same time, *i.e.*, concurrently, or at separately staggered times, *e.g.*, sequentially prior to or subsequent to the administration of the other weight-inducing agent of the method. In certain embodiments, the first weight-inducing agent is administered about 30 minutes before or after the at least one other weight-inducing agent, in other embodiments about 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, or 12 hours before or after the at least one other weight-inducing agents. In some embodiments, administration in combination involves administration of separate dosage formulations during overlapping intervals. For example, weight-inducing agent 1 is administered from day 1 through day 30 and weight-inducing agent 2 is administered from day 20 through day 50. In other embodiments, administration in combination involves administration of separate dosage formulations in sequential, nonoverlapping intervals. For example, weight-inducing agent 1 is administered

from day 1 through day 30 and weight-inducing agent 2 is administered from day 35 through day 50. The instant invention is therefore to be understood to include all such regimes of simultaneous, alternating, or completely separate treatments over the total treatment course. Any of the administered weight-inducing agents can be administered as a bolus dose or as a continuous dose.

[0123] Furthermore, in certain embodiments, administration of the weight-inducing agents in combination results in a synergistic effect in any of the aspects of the invention. In addition, in certain embodiments, administration of the weight-inducing agents in combination results in a lower dosage requirement for at least one of the agents, with the same effect.

[0124] Accordingly, in one embodiment is a method of treating obesity or reducing body weight in a subject in need thereof, comprising peripherally administering therapeutically effective amounts of at least two different anti-obesity agents, wherein at least one anti-obesity agent is an amylin, an amylin analog, or an amylin agonist and at least one anti-obesity agent is a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist, and the subject reduces body weight by least 10%, 12%, 15%, 20%, 30%, 40% or even 50%.

[0125] Further embodiments include the following.

[0126] Embodiment 1. A method of treating obesity in a subject comprising peripherally administering therapeutically effective amounts of at least two different anti-obesity agents, wherein at least one anti-obesity agent is an amylin, an amylin analog, or an amylin agonist (i.e. an amylin agent) and the other is at least one anti-obesity agent that is a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist (i.e. a leptin agent); and wherein the subject reduces body weight by least 10%.

[0127] Embodiment 2. A method of reducing body weight in a subject comprising peripherally administering therapeutically effective amounts of at least two different anti-obesity agents, wherein at least one anti-obesity agent is an amylin, an amylin analog, or an amylin agonist and at least one anti-obesity agent is a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist; and wherein the anti-obesity agents are administered in amounts effective to reduce the body weight of the subject by at least 10%.

[0128] Embodiment 3. The method according to any one of embodiments 1 or 2 wherein the at least one anti-obesity amylin agent is an amylin agonist.

[0129] Embodiment 4. The method according to embodiment 3 wherein the amylin agonist comprises an amylin analog.

[0130] Embodiment 5. The method according to embodiment 4 wherein the amylin analog comprises pramlintide.

[0131] Embodiment 6. The method according to any one of embodiments 1 to 5 wherein the at least one anti-obesity leptin agent is a leptin agonist.

[0132] Embodiment 7. The method according to embodiments 6 wherein the leptin agonist comprises a leptin analog.

[0133] Embodiment 8. The method according to embodiment 7 wherein the leptin analog comprises mature human leptin.

[0134] Embodiment 9. The method according to embodiment 8 wherein the leptin analog comprises metreleptin.

[0135] Embodiment 10. The method according to any one of embodiments 1 to 9 wherein the effective amount of the amylin agent and the effective amount of the leptin agent comprises an amount such that a greater amount of weight loss is achieved when the amylin agent is administered in combination with the leptin agent to said subject than the amount of weight loss achieved when either agent is administered alone.

[0136] Embodiment 11. The method of embodiment 10 wherein the two agents are administered at the same time.

[0137] Embodiment 12. The method of embodiment 11 wherein the two agents are mixed together.

[0138] Embodiment 13. The method according to any one of embodiments 1 to 12 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 90 to 400 micrograms twice daily.

[0139] Embodiment 14. The method according to any one of embodiments 1 to 13 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 150 to 375 micrograms twice daily.

[0140] Embodiment 15. The method according to any one of embodiments 1 to 14 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 180 to 360 micrograms twice daily.

[0141] Embodiment 16. The method according to any one of embodiments 1 to 15 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 360 micrograms twice daily.

[0142] Embodiment 17. The method according to any one of embodiments 1 to 16 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 180 micrograms twice daily.

[0143] Embodiment 18. The method according to any one of embodiments 1 to 17 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.0 to 6.0 milligrams twice daily.

[0144] Embodiment 19. The method according to any one of embodiments 1 to 18 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.25 to 5.0 milligrams twice daily.

[0145] Embodiment 20. The method according to any one of embodiments 1 to 19 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 2.0 to 3.0 milligrams twice daily.

[0146] Embodiment 21. The method according to any one of embodiments 1 to 20 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.25 milligrams twice daily

[0147] Embodiment 22. The method according to any one of embodiments 1 to 21 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 2.5 milligrams twice daily.

[0148] Embodiment 23. The method according to any one of embodiments 1 to 12 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 90 to 400 micrograms twice daily and the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.0 to 6.0 milligrams twice daily.

[0149] Embodiment 24. The method according to any one of embodiments 1 to 12 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 180 to 360 micrograms twice daily and the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.25 to 2.5 milligrams twice daily or 1.25 to 5.0 milligrams twice daily.

[0150] Embodiment 25. The method according to any one of embodiments 1 to 24 wherein the two agents are administered at the same time.

[0151] Embodiment 26. The method of any one of embodiments 1 to 25 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is a dry formulation and the amylin, amylin analog or amylin agonist is a liquid formulation.

[0152] Embodiment 27. The method of embodiment 26 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist dry formulation is reconstituted with the amylin, amylin analog or amylin agonist liquid formulation.

[0153] Embodiment 28. The method of any one of embodiments 26 and 27 whererin the dry formulation is a lyophilized formulation.

[0154] Embodiment 29. The method of any one of embodiments 1 to 28 wherein the amylin and leptin agents are formulated separately but packaged together.

[0155] Embodiment 30. The method of any one of embodiments 1 to 29 wherein the amylin and leptin agents are in separate chambered cartridges.

[0156] Embodiment 31. The method of any one of embodiments 1 to 30 wherein the amylin and leptin agents are in separate chambers of a chambered syringe prior to reconsitution of the leptin agent.

[0157] Embodiment 32. The method according to any one of embodiments 1 to 31 further comprising at least one of an anti-obesity agent selected from the group consisting of a NPY1 receptor antagonist, an NPY5 receptor antagonist, an NPY2 receptor agonist, an NPY4 receptor agonist, a CNTF, a CNTF agonist/modulator, a CNTF derivative, a MCH1R antagonist, a MCH2R antagonist, a melanocortin 4 agonist, a MC4 receptor agonist, a cannabinoid receptor (CB-1) antagonist/inverse agonist, a ghrelin antagonist, a 5HT2c agonist, a serotonin reuptake inhibitor, a serotonin transport inhibitor, an exendin, an exendin derivative, an exendin agonist, a GLP-1, a GLP-1 analog, a GLP-1 agonist, a DPP-IV inhibitor, an opioid antagonist, an orexin antagonist, a metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonist, a histamine 3 antagonist/inverse agonist, topiramate, a CCK, a CCK analog, a CCK agonist and a PYY(3-36), a PYY(3-36) analog, and a PYY(3-36) agonist.

[0158] Embodiment 33. The method according to embodiment 32 wherein the further at least one anti-obesity agent is phentermine, rimonabant, sibutramine or topiramate.

[0159] Embodiment 34. The method according to any one of embodiments 1 to 33 wherein the subject reduces body fat mass.

[0160] Embodiment 35. The method according to any one of embodiments 1 to 34, wherein the subject has at least one condition selected from the group consisting of obesity, an obesity-related disorder, an obesity related disease, being overweight, an obesity-related condition,

diabetes, insulin-resistance syndrome, lypodystrpohy, nonalcoholic steatohepatitis, a cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, and metabolic syndrome.

[0161] Embodiment 36. The method according to any one of embodiments 1 to 35 wherein the BMI is greater than 25.

[0162] Embodiment 37. The method according to any one of embodiments 1 to 36 wherein the BMI is 25 to 35.

[0163] Embodiment 38. The method according to any one of embodiments 1 to 37, wherein the BMI is 25 to 40.

[0164] Embodiment 39. The method according to any one of embodiments 1 to 38, wherein the BMI is 25 to 45.

[0165] Embodiment 40. The method according to any one of embodiments 1 to 39, wherein the BMI is 35 to 45.

[0166] Embodiment 41. The method according to any one of embodiments 1 to 40, wherein the BMI is reduced to less than 30.

[0167] Embodiment 42. The method according to any one of embodiments 1 to 41, wherein the BMI is reduced to less than 25.

[0168] Embodiment 43. The method according to any one of embodiments 1 to 42, wherein the BMI is reduced to normal.

[0169] Embodiment 44. The method according to any one of embodiments 1 to 43, wherein weight loss is achieved within 4 weeks of treatment.

[0170] Embodiment 45. The method according to any one of embodiments 1 to 44, wherein weight loss is achieved within 8 weeks of treatment.

[0171] Embodiment 46. The method according to any one of embodiments 1 to 45, wherein weight loss is achieved within 12 weeks of treatment.

[0172] Embodiment 47. The method according to any one of embodiments 1 to 46, wherein weight loss is achieved within 20 weeks of treatment.

[0173] Embodiment 48. The method according to any one of embodiments 1 to 47, wherein weight loss is achieved within 24 weeks of treatment.

[0174] Embodiment 49. The method according to any one of embodiments 1 to 48, wherein the subject is human.

[0175] Embodiment 50. The method according to any one of embodiments 1 to 49, wherein the subject is an obese human.

[0176] Embodiment 51. The method according to any one of embodiments 1 to 50, wherein the subject is a human adult female.

[0177] Embodiment 52. The method according to any one of embodiments 1 to 51, wherein the weight loss is reduced by at least 12%.

[0178] Embodiment 3. The method according to any one of embodiments 1 to 52, wherein the weight loss is reduced by at least 15%.

[0179] Embodiment 54. The method according to any one of embodiments 1 to 53, wherein the weight loss is reduced by at least 10% within 8 weeks of treatment.

[0180] Embodiment 55. The method according to any one of embodiments 1 to 54, wherein the weight loss is reduced by at least 10% within 12 weeks of treatment.

[0181] Embodiment 56. The method according to any one of embodiments 1 to 55, wherein the weight loss is reduced by at least 10% within 20 weeks of treatment.

[0182] Embodiment 57. The method according to any one of embodiments 1 to 56, wherein the weight loss is reduced by at least 15% within 40 weeks of treatment.

[0183] Embodiment 58. The method according to any one of embodiments 1 to 57, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered within two hours prior to a meal.

[0184] Embodiment 59. The method according to any one of embodiments 1 to 58, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered within one hour prior to a meal.

[0185] Embodiment 60. The method according to any one of embodiments 1 to 59, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered within 15 minutes prior to a meal.

[0186] Embodiment 61. The method according to any one of embodiments 1 to 60, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered prior to breakfast.

[0187] Embodiment 62. The method according to any one of embodiments 1 to 61, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered prior to dinner.

[0188] Embodiment 63. The method according to any one of embodiments 1 to 62, wherein the effective amount of the amylin agent achieves a blood plasma concentration of 500 to 2000 pg/ml.

[0189] Embodiment 64. The method according to any one of embodiments 1 to 63 wherein the effective amount of the amylin agent achieves a blood plasma concentration of 750 to 1500 pg/ml.

[0190] Embodiment 65. The method according to any one of embodiments 1 to 64, wherein the effective amount of the amylin agent achieves a maximal blood plasma concentration of about 1500 pg/ml.

[0191] Embodiment 66. The method according to any one of embodiments 1 to 65, wherein the effective amount of the leptin agent achieves a blood plasma concentration of 20 to 100 pg/ml.

[0192] Embodiment 67. The method according to any one of embodiments 1 to 66, wherein the effective amount of the leptin agent achieves a blood plasma concentration of 25 to 90 pg/ml.

[0193] Embodiment 68. The method according to any one of embodiments 1 to 67, wherein the effective amount of the leptin agent achieves a blood plasma concentration of 25 to 90 pg/ml.

[0194] Embodiment 69. The method according to any one of embodiments 1 to 68, wherein the effective amount of the amylin agent achieves a blood plasma concentration of 500 to 2000 pg/ml and the effective amount of the leptin agent achieves a blood plasma concentration of 20 to 100 pg/ml.

[0195] Embodiment 70. The method of any one of embodiments 1 to 69, further comprising administering either the amylin or leptin agent alone to maintain or to continue the reduction in body weight.

[0196] Embodiment 71. A method of reducing body weight in a subject comprising, administering at least an amylin, an amylin agonist or an amylin analog in an amount and time

effective to sensitize the subject in need thereof to leptin, and then administering a leptin, a leptin derivative or a leptin agonist to reduce the body weight of the subject by at least 10%.

[0197] Embodiment 72. A method of reducing body weight in a subject comprising, administering at least an amylin, an amylin agonist or an amylin analog and a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist to reduce the body weight of the subject by at least 10%, and then administering either an amylin, an amylin agonist or an amylin analog or a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist alone.

[0198] Embodiment 73. A pharmaceutical composition for use in the method of any of the embodiments 1 to 72, wherein the composition comprises an effective amount of an amylin agonist and an effective amount of a leptin agonist.

[0199] Embodiment 74. A pharmaceutical composition for the treatment of obesity or for effecting weight loss in a subject in need thereof, wherein said composition comprises an effective amount of an amylin agonist and an effective amount of a leptin agonist according to any one of embodiments 1 to 73.

[0200] Embodiment 75. A pharmaceutical composition for the treatment of obesity or for effecting weight loss in a subject in need thereof, wherein the composition comprises an effective amount of an amylin agonist and an effective amount of a leptin agonist, and wherein the effective amount comprises an amount such that a greater amount of weight loss is achieved when the agents are administered in combination to said subject than the amount of weight loss achieved when either agent is administered alone.

[0201] Embodiment 76. The use of a composition comprising an amylin agonist and a leptin agonist in the manufacture of a medicament for the treament of obesity or for effecting weight loss, according to any one of embodiments 1 to 75.

[0202] Anti-obesity agents for use in the present invention include leptin, leptin derivatives, recombinant leptin, and leptin agonists. Leptin (derived from Greek *leptos*, meaning thin) is a hormone produced predominantly by fat cells. In obese humans, leptin blood levels generally correlate with the amount of fat stored in the body. Generally, the greater the amount of fat, the greater the amount of leptin. Serum leptin levels concentrations in the majority of humans with obesity are high, and without wishing to be bound by theory, a state of leptin resistance is thought to exist (Mantzoros *et al.* (2000) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:4000-4002). Despite therapeutic attempts at using leptin to treat obesity, the effect of recombinant human leptin has

been limited, if any, in causing weight loss in obese individuals. Exceptions to this include the treatment of individuals with congenital leptin deficiency and the treatment of individuals with lipoatrophy. See, for example, Heymsfield et al. (1999) *JAMA* 282:1568-1575, Farooqi et al. (1999) *N. Engl. J. Med.* 341:879-884, and U.S. Pat. Publication No. 2005/0020496.

[0203] Exemplary leptins, leptin derivatives, recombinant leptins, and leptin agonists for use in the methods and compositions described herein include, but are not limited to, the amino acid sequence for mature, recombinant methionyl human leptin (herein called rmetHu-Leptin 1-146 or Metreleptin) having the amino acid sequence: M V P I Q K V Q D D T K T L I K T I V T R I N D I S H T Q S V S S K Q K V T G L D F I P G L H P I L T L S K M D Q T L A V Y Q Q I L T S M P S R N V I Q I S N D L E N L R D L L H V L A F S K S C H L P W A S G L E T L D S L G G V L E A S G Y S T E V V A L S R L Q G S L Q D M L W Q L D L S P G C (SEQ ID NO:191).

[0204] In certain embodiments, leptin is administered in the form of replacement therapy so as to achieve near physiological concentrations of leptin in the plasma. It is estimated that the physiological replacement dose of leptin is about 0.02 mg/kg of body weight per day for males of all ages, about 0.03 mg/kg of body weight per day for females under 18 years and about 0.04 mg/kg of body weight per day for adult females. When attempting to achieve near physiological concentrations of leptin, one may, for example, treat a subject with 50 percent of the estimated replacement dose for the first month of treatment, 100 percent of the replacement dose for the second month of treatment, 200 percent of the replacement dose for the third month of treatment, etc. Serum leptin levels can be measured by methods known in the art, including, for example, using commercially available immunoassays.

[0205] It is one aspect of the invention that fat is reduced by means such as administration of amylin to treat leptin resistance. Once leptin resistance is ameliorated (lessened), leptin can be administered to further treat obesity.

[0206] Leptin proteins and leptin protein containing compositions appropriate for use in the methods and compositions described herein are known in the art and include, but are not limited to recombinant human leptin (PEG-OB, Hoffman La Roche) and recombinant methionyl human leptin (Amgen). Leptin proteins, analogs, derivatives, preparations, formulations, pharmaceutical compositions, doses, and administration routes have previously been described in the following patent publications and are hereby incorporated by reference in their entirety and for all purposes: U.S. Pat. Nos. 5,552,524; 5,552,523; 5,552,522; 5,521,283, 5,935,810;

6,001,968; 6,429,290; 6,350,730; 6,936,439; 6,420,339; 6,541,033; U.S. Pat. Publication Nos. 2005/0176107; 2005/0163799; and PCT Application Publication Nos. WO 96/05309, WO 96/40912; WO 97/06816, WO 00/20872, WO 97/18833, WO 97/38014, WO 98/08512, WO 98/28427, WO 98/46257, WO 00/09165, WO 00/47741, and WO 00/21574.

[0207] Leptin agonists and antagonists are known in the art. For example, leptin agonists are described in U.S. Pat. Publication Nos. 2004/0072219, 2003/049693, 2003/0166847, 2003/0092126, and U.S. Pat. Nos. 6,777,388 and 6,936,439. Leptin antagonists are described e.g. in U.S. Pat. Publication Nos. 2004/0048773, 2002/0160935 and U.S. Pat. No. 6,399,745. Means for testing for leptin agonism or antagonism are described e.g. in U.S. Pat. Nos. 6,007,998 and 5,856,098. These patents are exemplary and are incorporated herein by reference in their entirety and for all purposes.

[0208] Anti-obesity agents for use in the present invention also include amylin and amylin agonists. Amylin is a 37 amino acid peptide hormone that is co-secreted with insulin from pancreatic beta-cells in response to nutrient stimuli. Human amylin (hAmylin) has the following amino acid sequence: Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu-Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr (SEQ ID NO:1). Rat amylin (rAmylin) has the following sequence: KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY (SEQ ID NO:2). The use of amylins from any species is contemplated in the methods described herein.

[0209] It has surprisingly been found that modulation of effective amylin levels *in vivo* such as through the use of amylin, amylin agonists, and amylin antagonists, can modulate the effective levels of ghrelin *in vivo*.

[0210] Amylin agonists contemplated in the use of the invention include those described in U.S. Patent Nos. 5,686,411, 6,114,304, and 6,410,511, which are herein incorporated by reference in their entirety and for all purposes. Such compounds include those having the formula I:

$^{1}A_1$-X-Asn-Thr-^{5}Ala-Thr-Y-Ala-Thr-^{10}Gln-Arg-Leu-B_1-Asn-^{15}Phe-Leu-C_1-D_1-E_1-$^{20}F_1$-G_1-Asn-H_1-Gly-$^{25}I_1$-J_1-Leu-K_1-L_1-^{30}Thr-M_1-Val-Gly-Ser-^{35}Asn-Thr-Tyr-Z (SEQ ID NO:3)

wherein A_1 is Lys, Ala, Ser or hydrogen;

B_1 is Ala, Ser or Thr;

C_1 is Val, Leu or Ile;

D_1 is His or Arg;

E_1 is Ser or Thr;

F_1 is Ser, Thr, Gln or Asn;

G_1 is Asn, Gln or His;

H_1 is Phe, Leu or Tyr;

I_1 is Ala or Pro;

J_1 is Ile, Val, Ala or Leu;

K_1 is Ser, Pro, Leu, Ile or Thr;

L_1 is Ser, Pro or Thr;

M_1 is Asn, Asp, or Gln;

X and Y are independently selected amino acid residues having side chains which are chemically bonded to each other to form an intramolecular linkage; and

Z is amino, alkylamino, dialkylamino, cycloalkylamino, arylamino, aralkylamino, alkyloxy, aryloxy or aralkyloxy.

[0211] Suitable side chains for X and Y include groups derived from alkyl sulfhydryls which may form disulfide bonds; alkyl acids and alkyl amines which may form cyclic lactams; alkyl aldehydes or alkyl halides and alkylamines which may condense and be reduced to form an alkyl amine bridge; or side chains which may be connected to form an alkyl, alkenyl, alkynyl, ether or thioether bond. Preferred alkyl chains include lower alkyl groups having from about 1 to about 6 carbon atoms.

[0212] An additional aspect of the present invention is directed to agonist analogues of SEQ ID NO:3 which are not bridged, and wherein X and Y are independently selected from Ala, Ser, Cys, Val, Leu and Ile or alkyl, aryl, or aralkyl esters and ethers of Ser or Cys.

[0213] Biologically active derivatives of the above agonist analogs are also included within the scope of this invention in which the stereochemistry of individual amino acids may be inverted from (L)/S to (D)/R at one or more specific sites.

[0214] Also included within the scope of this invention are the agonist analogs modified by glycosylation of Asn, Ser and/or Thr residues.

[0215] Biologically active agonist analogs of amylin are included within the scope of this invention which contain less peptide character. Such peptide mimetics may include, for example, one or more of the following substitutions for --CO--NH-- amide bonds: depsipeptides (--CO--O--), iminomethylenes (--CH2 --NH--), trans-alkenes (--CH=CH--), beta-enaminonitriles

(--C(=CH--CN)--NH--), thioamides (--CS--NH--), thiomethylenes (--S--CH2 -- or --CH2 --S--), methylenes (--CH2 --C2 --) and retro-amides (--NH--CO--).

[0216] Compounds of this invention form salts with various inorganic and organic acids and bases. Such salts include salts prepared with organic and inorganic acids, for example, HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4, trifluoroacetic acid, acetic acid, formic acid, methanesulfonic acid, toluenesulfonic acid, maleic acid, fumaric acid and camphorsulfonic acid. Salts prepared with bases include, for example, ammonium salts, alkali metal salts (such as sodium and potassium salts) and alkali earth salts (such as calcium and magnesium salts). Acetate, hydrochloride, and trifluoroacetate salts are preferred.

[0217] Throughout the application, the amino acid sequences may be referred to as amino acids at position a to position b adjacent to a reference peptide. For example, 1-7 hAmylin refers to the amino acid sequence from position 1 to position 7, inclusive, of human amylin (SEQ ID NO:1), the reference peptide in this example. Modification to the reference peptide may be shown as the position of modification adjacent to the modification. For example, (^{2}Asp ^{7}Lys) 1-7 hAmylin represents the amino acid sequence at positions 1 to 7 of human amylin with a modification of the Cys to Asp at position 2 and a modification of the Cys to Lys at position 7. For another example, $^{18}Arg^{25,28}$Pro-h-amylin represents the amino acid sequence of human amylin with a modification of the His to Arg at position 18, a modification of the Ala to Pro at position 25, and a modification of the Ser to Pro at position 28.

[0218] Exemplary compounds include, but are not limited to des-^{1}Lys-h-amylin (SEQ ID NO:4), ^{28}Pro-h-amylin (SEQ ID NO:5), ^{25,28,29}Pro-h-amylin (SEQ ID NO:6), $^{18}Arg^{25,28}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:7), and des-$^{1}Lys^{18}Arg^{25,28}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:8), all show amylin activity in vivo in treated test animals, (e.g., provoking marked hyperlactemia followed by hyperglycemia). In addition to having activities characteristic of amylin, certain of the preferred compounds of the invention have also been found to possess more desirable solubility and stability characteristics when compared to human amylin. Examples of these compounds include $^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$ Pro-h-amylin (SEQ ID NO:9), ^{25,28,29}Pro-h-amylin (SEQ ID NO:10), and $^{18}Arg^{25,28}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:7).

[0219] Other compounds include $^{18}Arg^{25,28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:11), des-$^{1}Lys^{18}Arg^{25,28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:12), des-^{1} $Lys^{25,28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:13), $^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:14), $^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:15), $^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:16), des-$^{1}Lys^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28}$Pro-h-

amylin (SEQ ID NO:17), $^{18}Arg^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:18), $^{18}Arg^{23}Leu^{25,28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:19), $^{18}Arg^{23}Leu^{25,28}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:20), $^{17}Ile^{23}Leu^{25,28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:21), $^{17}Ile^{25,28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:22), des-$^{1}Lys^{17}Ile^{23}Leu^{25,28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:23), $^{17}Ile^{18}Arg^{23}$Leu-h-amylin (SEQ ID NO:24), $^{17}Ile^{18}Arg^{23}Leu^{26}Val^{29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:25), $^{17}Ile^{18}Arg^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$Pro-h-amylin (SEQ ID NO:26), $^{13}Thr^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{28}Leu^{29}Pro^{31}$Asp-h-amylin (SEQ ID NO:27), $^{13}Thr^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{29}Pro^{31}$Asp-h-amylin (SEQ ID NO:28), des-$^{1}Lys^{13}Thr^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{28}Pro^{31}$Asp-h-amylin (SEQ ID NO:29), $^{13}Thr^{18}Arg^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{29}Pro^{31}$Asp-h-amylin (SEQ ID NO:30), $^{13}Thr^{18}Arg^{21}His^{23}Leu^{28,29}Pro^{31}$Asp-h-amylin (SEQ ID NO:31), and $^{13}Thr^{18}Arg^{21}His^{23}Leu^{25}Pro^{26}Ala^{28,29}Pro^{31}$Asp-h-amylin (SEQ ID NO:32).

[0220] Useful amylin agonist analogs include those identified in PCT Application Publication No. WO 93/10146, the contents of which is also hereby incorporated by reference.

[0221] Amylin agonists useful in the invention may also include fragments of amylin and its analogs as described above as well as those described in EP 289287, the contents of which are herein incorporated by reference. Amylin agonists may also be compounds having at least 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, or 99% amino acid sequence identity to SEQ ID NO:1 having amylin activity. Amylin agonists also include small molecules, non-peptide molecules, for example those based on small molecule chemistry. "Amylin activity" as used herein includes the ability of amylin to affect ghrelin levels in a body. Amylin agonists also include analogs of amylin having insertions, deletions, extensions and/or substitutions in at least one or more amino acid positions of SEQ ID NO:1. The number of amino acid insertions, deletions, or substitutions may be not more than 5, 10, 15, 20, 25, or 30. Insertions, extensions, or substitutions may be with other natural amino acids, synthetic amino acids, peptidomimetics, or other chemical compounds. Amylin agonists, as contemplated in the invention may also be calcitonins, such as teleost calcitonins, and their analogs, as well as calcitonin-gene-related peptides (CGRP) and their analogs.

[0222] Amylin agonists also include polypeptides (referred to herein as LHC (loop helix C–terminus) peptides) described in U.S. Patent Application No. 60/543,275 and in PCT application No. PCT/US2005/004631, filed February 11, 2005, each of which is incorporated herein by reference, as well as their analogs and derivatives. The LHC peptides for use in the invention act as an agonist for at least one biological effect of calcitonin, amylin, CGRP, or any combination of the three herein disclosed or bind to at least one of the receptors of amylin, calcitonin, or

CGRP. Receptor binding activity and biological activity of exemplary LHC peptides are described in U.S. Patent Application No. 60/543,275 and in PCT application No. PCT/US2005/004631. In a general aspect, these polypeptide agonists have at least a loop region of amylin or calcitonin and analogs thereof, an α helix region of at least a portion of an α helix region of calcitonin or analogs thereof or an α helix region having a portion of an amylin α helix region and a calcitonin α helix region or their respective analogs, and a C-terminal tail of amylin or calcitonin or analogs thereof, with the proviso that the C-terminal tail of calcitonin or a calcitonin analog is not proline (Pro), hydroxyproline (Hyp), homoserine (Hse) or derivatives of Hse.

[0223] In certain embodiments, these LHC peptides have an amylin or amylin analog loop region, at least a portion of a calcitonin or calcitonin analog α helix region, and an amylin or amylin analog C-terminal tail. In other embodiments, these LHC peptides have a calcitonin or calcitonin analog loop region, at least a portion of a calcitonin or calcitonin analog α helix region, and an amylin or amylin analog C-terminal tail. In still other embodiments, these LHC peptides have an amylin or amylin analog loop region, at least a portion of an amylin or amylin analog α helix region and at least a portion of a calcitonin or calcitonin analog α helix region, and an amylin or amylin analog C-terminal tail. In yet other embodiments, these LHC peptides have a calcitonin or calcitonin analog loop region, at least a portion of an amylin or amylin analog α helix region and at least a portion of a calcitonin or calcitonin analog α helix region, and an amylin or amylin analog C-terminal tail. In still yet other embodiments, these LHC peptides have an amylin or amylin analog loop region, a portion or a calcitonin or calcitonin analog α helix region or at least a portion of an amylin or amylin analog α helix region and at least a portion of a calcitonin or calcitonin analog α helix region, and a calcitonin or calcitonin analog C-terminal tail.

[0224] In certain embodiments, the loop region of these LHC peptides may further comprise no more than one, two, three, or four modifications including substitutions, insertions, or deletions from the amylin or calcitonin loop, and analogs thereof. It is further contemplated that these LHC peptides may have additional modifications at the N-terminal portion of the loop comprising a N-cap region, that may have hydrophobic or hydrophilic characteristics such as acetyl, isocaproyl, 3,6-dioxyoctanoic acid, or 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanamine succinimic acid. Modifications may further include one, two, three or more additional amino acids. This is an area which allows for many modifications too numerous to mention, but would

be understood by one of skill in the art based upon what is exemplified further in the present application.

[0225] These LHC peptides may also be further derivatized by chemical alterations such as amidation, glycosylation, acylation, sulfation, phosphorylation, acetylation, and cyclization. Such chemical alterations may be obtained through chemical or biochemical methodologies, as well as through *in vivo* processes, or any combination thereof. Derivatives of these LHC peptides may also include conjugation to one or more polymers or small molecule substituents. One type of polymer conjugation is linkage or attachment of polyethylene glycol ("PEG") polymers, polyamino acids (*e.g.*, poly-his, poly-arg, poly-lys, etc.) and/or fatty acid chains of various lengths to the N- or C-terminus or amino acid residue side chains of the polypeptide. Small molecule substituents include short alkyls and constrained alkyls (*e.g.*, branched, cyclic, fused, adamantyl), and aromatic groups. In addition, basic residues such as R and K may be replaced with homoR and homoK, citrulline, or ornithine to improve metabolic stability of the peptide. Polypeptides for use in the invention include acid as well as amide forms.

[0226] In certain embodiments, the α helix region of the LHC peptides comprise at least four consecutive amino acids of a calcitonin or calcitonin analog α helix region. In other embodiment, the α helix region comprises at least 5, 6, 7, or 8 consecutive amino acids of a calcitonin or calcitonin analog α helix region. In other embodiments, the α helix region comprises at least 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 or more consecutive amino acids of a calcitonin or calcitonin analog α helix region. In certain embodiments, when the number of consecutive amino acids are less than 8, it is contemplated that the α helix region further comprises at least 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, or more consecutive amino acids of an amylin or amylin analog α helix region. In certain embodiments, it is envisioned that the less amino acids of calcitonin or calcitonin analog, the more amino acids of an amylin or amylin analog may be found in the α helix region of the novel compounds. The number of amino acids comprising the α helix region may be from about 10 to 23 amino acids. Accordingly, the α helix region may be 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, or 23 amino acids long. Moreover, the amino acids should provide for about three to about six α helical turns. It is further contemplated that the α helix region of the compounds may further comprise no more than one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine or ten modifications including substitutions, insertions, or deletions from that of the calcitonin and/or amylin α helix region, and analogs thereof.

[0227] In certain embodiments, the C-terminal tail of the LHC peptides comprise at least the last six, five, or four amino acids of either amylin or calcitonin, and analogs thereof. In certain

embodiments, the C-terminal tail of the novel compounds comprise at least a portion of the C-terminal end having a β turn. In certain embodiments, the β turn is introduced by the amino acid combination of Gly-Ser. Accordingly, the LHC peptides may have a C-terminal end comprising a portion of an amylin or calcitonin C-terminal tail (and analogs thereof) having Gly-Ser or starting at Gly-Ser.

[0228] In certain embodiments, the C-terminal tail of the LHC peptides may further comprise no more than one, two, or three, modifications including substitutions, insertions, or deletions from the amylin or calcitonin loop, and analogs thereof. It is further contemplated that the LHC peptides may have additional modifications at the C-terminal portion of the C-terminal tail which may include, for example, L-octylglycine, 4ABU (4-aminobutyric acid), 9Anc (9 amiononanoic acid), 3,6-dioxyoctanoic acid or 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanamine succinimic acid. Modification may further include one, two, three or more additional amino acids. The types of modification contemplated in this area would be understood by one of skill in the art based upon what is exemplified further in the present application.

[0229] In one aspect, a loop region is defined as that region found at the N-terminal end comprising at least 5 to 8 amino acids, wherein the first and last amino acid are capable of creating a bond, for example, residues at positions 2-7 of amylin or residues at positions 1-7 of calcitonin and their corresponding regions in their respective analogs. In another aspect, a α helix region is defined as the internal portion of amylin or calcitonin flanked by the loop region and the C-terminal tail which structurally forms an α helix, for example, residues at positions 8-23 of amylin or residues at positions 8-27 of calcitonin and their corresponding regions in their respective analogs. In yet another aspect, a C-terminal tail is defined as that region after the α helix, *e.g.*, residues at positions 33-37 of amylin or longer such as residues at positions 27-37 or residues at positions 27 or 28 to 32 of calcitonin. Included in the LHC peptides are both the amide and acid forms of the disclosed compounds.

[0230] Amylin and calcitonin, as herein defined, includes all native and species variations. Examples of amylin and calcitonin include, but are not limited to:
human amylin (SEQ ID NO:1), rat amylin (SEQ ID NO:2), salmon calcitonin (sCT) CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRTNTGSGTP (SEQ ID NO:33), and
human calcitonin (hCT) CGNLSTCMLGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP (SEQ ID NO:34).

[0231] In a general aspect, the LHC peptides comprise at least a loop region, an α helix region, and a C-terminal tail. The loop region comprises an amino sequence comprising the formula (II)

X-Xaa1 sequence-Y wherein X and Y are capable of creating a bond and are independently selected residues having side chains which are, or are capable of being, chemically bonded to each other to form an intramolecular linkage such as, for example, a disulfide bond; an amide bond; a cyclic lactam formed, for example, by an alkyl acid and an alkyl amine; an alkyl amine or imine bridge formed, for example, by condensing and reducing an alkyl aldehydes or alkyl halides and alkylamines; and an alkyl, alkenyl, alkynyl, ether or thioether bond formed, for example, by connection of side chains. Alkyl chains may include lower alkyl groups having from about 1 to about 6 carbon atoms. In certain embodiments, the intramolecular linkage may be a disulfide, amide, imine, amine, alkyl and alkene bond. In certain embodiments, X and Y of formula (II) are independently selected from Ser, Asp, Glu, Lys, Orn (ornithine), or Cys. In certain embodiments, X and Y of formula (II) are Cys and Cys. In other embodiments, X and Y of formula (II) are Ser and Ser. In still other embodiments, X and Y of formula (II) are Asp and Lys or Lys and Asp.

[0232] The Xaa1 sequence of formula (II) comprises an amino acid sequence of 3, 4, 5, or 6 amino acids between X and Y. In certain embodiments, the Xaa1 sequence comprises an amino acid sequence having a region with one or more substituted or unsubstituted hydroxyl-containing residues next to Y. For example, the hydroxyl containing residue region may have at least 2 of the 3 amino acids adjacent Y that are either a Ser or Thr. The other amino acids in the Xaa1 sequence may be any amino acid. In certain embodiments, the Xaa1 sequence is 3 amino acids. In other embodiments, the Xaa1 sequence is 4 amino acids. In still other embodiments, the Xaa1 sequence is 5 amino acids. In yet other embodiments, the Xaa1 sequence is 6 amino acids. Accordingly, Xaa1 of formula (II) can be represented by Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7 (SEQ ID NO:35). In certain embodiments, Xaa2, Xaa3, Xaa4, any two, or all three may absent. In certain embodiments, Xaa5, Xaa6, and Xaa7 comprise the hydroxy-containing residue region. As such, at least two of the three amino acids can be a Ser, Hse, Thr, allo-Threonine (alloThr), d-Threonine (d-Thr), or other unnatural analog thereof. Xaa2 can be any amino acid or absent, Xaa3 can be any amino acid or absent, Xaa4 can be any amino acid or absent, Xaa5 can be any amino acid if Xaa6 is a Ser or Thr and Xaa7 is a Ser or Thr, Xaa6 can be any amino acid if Xaa5 is a Ser or Thr and Xaa7 is a Ser or Thr, Xaa7 can be any amino acid if Xaa5 is Ser or Thr and Xaa6 is Ser or Thr. Accordingly, in certain embodiment, Xaa1 can be represented as Xaa2 absent, Xaa3 is Ala, Gly, Ser, Asp or absent, Xaa4 is Asn, Ala, Asp, Gly or absent; Xaa5 is Ala, Leu, Thr, or Ser; Xaa6 is Ala, Ser, or Thr; and Xaa7 is Ala, Ser, Val, Hse, (S)-2-amio-3-hydroxy-methylbutanoic acid (Ahb), (2S,3R)-2-amino-3hydroxy-methylpentanoic acid (Ahp), d-Thr, Thr, or a derivative thereof. In other embodiments Xaa1 can be represented as Xaa2 is

absent, Xaa3 is Ser, Gly, or absent, Xaa4 is Asn or Asp, Xaa5 is Ala, Ser, Thr or Leu, Xaa6 is Ala, Thr or Ser, and Xaa7 is Ser, d-Thr, alloThr or Thr. In certain embodiments, the loop region of formula (II) comprises the above-described representations of Xaa1 wherein Xaa3 is Ala, wherein Xaa3 is Ser or wherein Xaa3 is Gly. Alternatively or additionally, the loop region comprises the above described representations of Xaa1 wherein Xaa4 is Ala, wherein Xaa4 is Asn, wherein Xaa4 is Asp, or wherein Xaa4 is Gly. Alternatively or additionally, the loop region comprises the above-described representations of Xaa1 wherein Xaa5 is Ala, wherein Xaa5 is Thr, or wherein Xaa5 is Leu. Alternatively or additionally, the loop region comprises the above described representations of Xaa1 wherein Xaa6 is Ser or wherein Xaa6 is Ala. Alternatively or additionally, the loop region comprises the above-described representations of Xaa1 wherein Xaa7 is Thr or wherein Xaa7 is d-Thr. It is further contemplated that no more than one, two, or three modifications such as substitutions, insertions, deletions, and/or derivatizations may be made to the loop region.

[0233] Examples of the loop region of the invention include, but are not limited to, CNTATC (SEQ ID NO:36); CATATC (SEQ ID NO:37); CDTATC (SEQ ID NO:38); CGTATC (SEQ ID NO:39); CNAATC (SEQ ID NO:40); CNTSTC (SEQ ID NO:41); CNTA-dThr-C (SEQ ID NO:42); CNTA-T(OPO3H2)-C (SEQ ID NO:43); CNTASC (SEQ ID NO:44); CNTAAC (SEQ ID NO:45); CNTAVC (SEQ ID NO:46); CNTA-Hse-C (SEQ ID NO:47); CNTA-Ahb-C (SEQ ID NO:48); CNTA-Ahp-C (SEQ ID NO:49); CSNLSTC (SEQ ID NO:50); CGNLSTC (SEQ ID NO:51); CANLSTC (SEQ ID NO:52); CSALSTC (SEQ ID NO:53); CSNASTC (SEQ ID NO:54); CSNLATC (SEQ ID NO:55); and CSNLSAC (SEQ ID NO:56). As previously noted, it is further contemplated that no more than one, two, or three modifications such as substitutions, insertions, deletions, and/or derivatizations may be made to the loop region.

[0234] The loop region of the LHC peptides may further comprise modifications or additional amino acids at the N-terminal end. Such modifications include the addition of compounds such as Lys, Ala, Phe, Ile, Ser, Octylglycine, Isocap, Fmoc-3,6-dioxyoctanoic acid, Fmoc-1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanamine succinimic acid, acetyl, and/or groups for solubility, delivery, signaling. Exemplary modified loops include the addition of Lys to the sequence of Xaa1 or the addition of Ile to the sequence of Xaa1. For example, the modified loop region may be KCNTATC (SEQ ID NO:57). In certain embodiments, the additions and/or modifications at the N-terminal end of the loop region may change the loop region. For example, the loop region may be modified as follows: cyclo(2,7) 1-7 hAmylin, cyclo(^{2}Asp ^{7}Lys) 1-7 hAmylin, N-isocaproyl 1-7 hAmylin, N-3,6 dioxaoctanoyl 1-7 hAmylin, L-Octylglycine 1-7 hAmylin, Acetyl

(^{2}Agy, ^{7}Agy) 1-7 hAmylin wherein Agy is Allylglycine, Acetyl (^{1}Ala) 1-7 hAmylin, (^{1}Thr ^{3}Asp) 1-7 hAmylin, Isocap (^{7}Ala) 5-7 sCT, Acetyl (^{2}Agy, ^{7}Agy) 1-7 sCT, and cyclo (1,7) (^{1}Asp ^{7}Lys) 1-7 sCT. Therefore, taking the example of Isocap (^{7}Ala) 5-7 sCT, certain embodiments comprise a modification at the N-terminal region of the loop region such that amino acids Xaa2 to Xaa5 are absent.

[0235] The α helix region of the LHC peptides may be about 8 to 23 amino acids in length. In certain embodiments, the α helix region is amphipathic. In certain embodiments, the α helix region comprises about 3 to 6 helical turns. In certain embodiments, the α helix region comprises 3, 4, 5, or 6 helical turns. In other embodiments, the α helix region is a rigid structure equivalent to about 3, 4, 5, or 6 helical turns. An example of an idealized helix is LLQQLQKLLQKLKQY (SEQ ID NO:58). In certain embodiments, the α helix is an amphipathic structure. Accordingly, characteristics of desirable amino acids that would provide this type of structure may be selected.

[0236] It has been found that the calcitonin α helix region, a combination of an amylin and a calcitonin α helix region, or parts thereof, and/or some CGRP elements are desirable in the α helix region of the LHC peptides. It is contemplated that, as with the loop region, the α helix region can be from any amylin or calcitonin, and analogs thereof. Accordingly, in certain embodiments, the α helix region is at least a portion of an α helix region of a calcitonin or calcitonin analog. In other embodiments, the α helix region is at least a portion of an α helix region of a calcitonin or calcitonin analog and at least a portion of an α helix of an amylin or amylin analog. In still other embodiments, the α helix region of the LHC peptides contain elements of CGRP. It is further contemplated that novel compounds may have no more than one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine, or ten further modifications such as substitutions, insertions, deletions, and/or derivatizations.

[0237] In certain embodiments, the α helix region of the LHC may comprise α helix region type I. An α helix region type I comprises amino acids from position 8 of sCT to position 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, or 27 of sCT. Moreover, the α helix region type I may comprise more than one portion of a calcitonin or calcitonin analog α helix region of the same or different species, for example 8-21 sCT 19-27 sCT; 8-21 sCT 18-27 sCT; or 8-16 hCT 17-27 sCT; or (^{11}Arg) 8-16 hCT (^{18}Arg) 17-27 sCT. Alternatively or additionally, the above described α helix of 8-18 sCT to 8-27 sCT may further comprise the substitutions of one or more of (^{10}Aib), (^{11}Arg), (^{11}Orn), (^{11}hArg), (^{11}Cit), (^{11}hLys), (^{11}Lys(for)), (^{17}Aib), (^{18}Arg), (^{18}Orn), (^{18}hArg), (^{18}Cit), (^{18}hLys), (^{18}Lys(for)), (^{18}Lys(PEG5000)), (^{22}Leu), (^{24}Pro) or any combination thereof.

[0238] In certain embodiments, an α helix region type I of the LHC peptides can be represented by: X1 V L Xaa10 Xaa11 L S Q Xaa15 L Xaa17 Xaa18 L Q T Xaa22 P Xaa24 T N T X1 (SEQ ID NO:59), wherein

Xaa10 is Gly or Aib;

Xaa11 is Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys, or Lys(for);

Xaa15 is Glu or Phe;

Xaa17 is His or Aib;

Xaa18 is Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys,Lys(for), Lys(PEG 5000);

Xaa22 is Try or Leu;

Xaa24 is Arg or Pro; or

X1 is absent or comprises 1-4 additional amino acids.

[0239] It should be remembered that each member of the Markush group, or a combination thereof, is another embodiment of the invention and is not to be read as a single unit. This is a shorthand method for stating, as an example, embodiments of the LHC peptides include an α helix region type I formula where, Xaa18 can be a Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys, or Lys(for), and each variation is a separate embodiment of the invention. Accordingly, the α helix region type I formula has embodiments wherein Xaa18 is Lys. It has other embodiments wherein Xaa18 is Arg, and so on. It is further contemplated that the α helix region may contain no more than one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine, or ten modifications such as substitutions, insertions, deletions, and/or derivatizations. Accordingly, the compounds of α helix region type I may have further deletions at the C-terminal end. In certain embodiments, the amino acids of X1 are capable of forming an α helix turn.

[0240] Examples of an α helix region type I of the LHC peptides include, but are not limited to, 8-18 sCT, 8-21 sCT, 8-24 sCT, 8-27 sCT, (^{11}Arg) 8-18 sCT, (^{18}Arg) 8-18 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-18 sCT, (^{11}Orn ^{18}Orn) 8-18 sCT, (^{11}Arg ^{18}Cit) 8-18 sCT, (^{11}hArg ^{18}hArg) 8-18 sCT, (^{11}Arg ^{18}Orn) 8-18 sCT, (^{11}Cit ^{18}Arg) 8-18 sCT, (^{11}Cit ^{18}Cit) 8-18 sCT, (^{11}hLys ^{18}hLys) 8-18 sCT, (^{10}Aib ^{11}Arg ^{17}Aib ^{18}Arg) 8-18 sCT, (^{11}Lys(for) ^{18}Lys(for)) 8-18 sCT, (^{10}Aib ^{11}Lys(for) ^{17}Aib ^{18}Lys(for)) 8-18 sCT, (^{11}Arg ^{18}Lys(PEG 5000)) 8-18 sCT, (^{11}Arg) 8-21 sCT, (^{18}Arg) 8-21 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-21 sCT, (^{11}Orn ^{18}Orn) 8-21 sCT, (^{11}Arg ^{18}Cit) 8-21 sCT, (^{11}hArg ^{18}hArg) 8-21 sCT, (^{11}Arg ^{18}Orn) 8-21 sCT, (^{11}Cit ^{18}Arg) 8-21 sCT, (^{11}Cit ^{18}Cit) 8-21 sCT, (^{11}hLys ^{18}hLys) 8-21 sCT, (^{10}Aib ^{11}Arg ^{17}Aib ^{18}Arg) 8-21 sCT, (^{11}Lys(for) ^{18}Lys(for)) 8-21 sCT, (^{10}Aib ^{11}Lys(for) ^{17}Aib ^{18}Lys(for)) 8-21 sCT, (^{11}Arg ^{18}Lys(PEG 5000)) 8-21 sCT, (^{11}Arg) 8-24 sCT, (^{18}Arg) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg ^{22}Leu) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg ^{24}Pro) 8-24 sCT,

(^{11}Orn ^{18}Orn) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Cit) 8-24 sCT, (^{11}hArg ^{18}hArg) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Orn) 8-24 sCT, (^{11}Cit ^{18}Arg) 8-24 sCT, (^{11}Cit 18Cit) 8-24 sCT, (^{11}hLys ^{18}hLys) 8-24 sCT, (^{10}Aib ^{11}Arg ^{17}Aib 18Arg) 8-24 sCT, (^{11}Lys(for) ^{18}Lys(for)) 8-24 sCT, (^{10}Aib ^{11}Lys(for) ^{17}Aib ^{18}Lys(for)) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Lys(PEG 5000)) 8-24 sCT, (^{11}Arg) 8-27 sCT, (^{18}Arg) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg ^{22}Leu) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg ^{24}Pro) 8-27 sCT, (^{11}Orn ^{18}Orn) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Cit) 8-27 sCT, (^{11}hArg ^{18}hArg) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Orn) 8-27 sCT, (^{11}Cit ^{18}Arg) 8-27 sCT, (^{11}Cit ^{18}Cit) 8-27 sCT, (^{11}hLys ^{18}hLys) 8-27 sCT, (^{10}Aib ^{11}Arg ^{17}Aib ^{18}Arg) 8-27 sCT, (^{11}Lys(for) ^{18}Lys(for)) 8-27 sCT, (^{10}Aib ^{11}Lys(for) ^{17}Aib ^{18}Lys(for)) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Lys(PEG 5000)) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-21 sCT-19-27 sCT, and (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-21 sCT-(^{18}Leu) 18-27 sCT.

[0241] In certain embodiments, the α helix region of the LHC peptides may comprise α helix region type II. An α helix region type II comprises a portion of an α helix region of an amylin or amylin analog and a portion of an α helix region of a calcitonin or calcitonin analog. The α helix region type II may comprise amino acids from position 8 of hAmylin to 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 or 19 of hAmylin and amino acids from position 13, 14, 15, 16, 17, 18, and 19 of sCT to position 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, or 27 of sCT. Alternatively or additionally, the above described α helix region of amylin and calcitonin may further comprise the substitutions of one or more of (^{8}Val), (^{9}Leu), (^{9}Met), (^{10}Gly), (^{10}His), (^{12}Thr), (^{13}Thr), (^{13}Asn), (^{13}Phe), (^{13}Tyr), (^{14}Arg), (^{14}Ala), (^{14}Asp), (^{14}Glu), (^{14}Gln), (^{14}Thr), (^{14}Gly), (^{15}Leu), (^{15}Ser), (^{15}Glu), (^{15}Ala), (^{15}Tyr), (^{16}Asp), (^{17}Ser), (^{17}Phe), (^{18}Arg), (^{17}Aib), (^{18}Arg), (^{18}Orn), (^{18}hArg), (^{18}Cit), (^{18}hLys), (^{18}Lys(for)), (^{18}Lys(PEG5000)), (^{19}Phe), (^{20}His), (^{21}Asn), (^{22}Met), (^{22}Val), (^{22}Phe), (^{22}Leu), (^{24}Pro), or any combination thereof. In certain embodiments, the number of amino acids in the α helix region type II of the LHC peptides is at least 10 amino acids. In other embodiments, the number of amino acids in the α helix region type II of the LHC peptides is 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, or 23. In other embodiments, the number of amino acids in the α helix region type II of the LHC peptides is 24 or more.

[0242] In certain embodiments, an α helix region type II of the LHC peptides can be represented by: X1 Xaa8 Xaa9 Xaa10 R Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N T X1 (SEQ ID NO:60) wherein

Xaa8 is Ala or Val;

Xaa9 is Thr, Met or Leu;

Xaa10 is Gln, Gly, His;

Xaa12 is Leu, or Thr;

Xaa13 is Ala, Thr, Asn, Phe, Tyr, Ser, or Thr;
Xaa14 is Asn, Arg, Ala, Asp, Glu, Gln, Thr, or Gly;
Xaa15 is Phe, Leu, Ser, Glu, Ala, Asp, or Tyr;
Xaa16 is Leu or Asp;
Xaa17 is Val, His, Ser, Phe, or Aib;
Xaa18 is His, Arg, Lys, Orn, hArg, Cit, hLys, Lys(for), or Lys(PEG5000);
Xaa19 is Leu, Ser or Phe;
Xaa20 is Gln or His;
Xaa21 is Thr or Asn;
Xaa22 is Tyr, Val, Phe,Leu or Met;
Xaa24 is Arg or Pro; and
X1 is absent or comprises 1-4 additional amino acids.

[0243] Again, each member in the Markush group, or a combination thereof, is another embodiment of the invention and is not to be read as a single unit. It is further contemplated that the α helix region type II may contain no more than one, two, three, four, five, six, seven, eight, nine, or ten modifications such as substitutions, insertions, deletions, and/or derivatizations of the compounds described herein. For example, in certain embodiments, the α helix region type II may have deletions at the C-terminal end resulting in the deletion of position 27, 26, 25, 24, or 22. In other embodiments, however, the deletions do not remove amino acids of positions 19, 20, 21, or 22.

[0244] Examples of an α helix region of type II of the LHC peptides include, but are not limited to, (^{8}Val ^{9}Leu ^{10}Gly) 11-15 hAmylin 16-27 sCT, (^{8}Val ^{9}Leu ^{10}Gly) 11-15 hAmylin (^{18}Arg) 16-27 sCT, 8-12 hAmylin (^{18}Arg) 13-27 sCT, 8-18 hAmylin 19-23 sCT, 8-18 HAmylin 19-27 sCT, (^{15}Glu ^{18}Arg) 8-18 hAmylin 19-24 sCT, (^{14}Arg ^{15}Ser) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Ala ^{14}Ala ^{15}Ala) 8-18 hAmylin 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp ^{15}Ala) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin 19-23 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Ala) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Ala ^{14}Glu) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Thr ^{14}Asp ^{15}Tyr) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Ala ^{14}Gln) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Asn ^{14}Glu ^{15}Tyr) 8-18 hAmylin 19-27 sCT, (^{13}Phe ^{14}Asp) 8-18 hAmylin 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin (^{15}Glu ^{18}Arg) 8-18 hAmylin 19-24 sCT, (^{19}Phe ^{22}Phe) 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin (^{19}Phe ^{20}His ^{22}Phe) 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin (^{19}Phe ^{22}Phe) 19-27 sCT, (^{9}Thr ^{10}His) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{9}Thr ^{10}His ^{14}Gly ^{15}Leu ^{17}Ser ^{18}Arg) 8-19 hAmylin 20-23 sCT, 8-18 hAmylin (^{21}Asn ^{22}Phe ^{23}Val) 19-23 sCT, 8-18 hAmylin (^{22}Met) 19-27 sCT, 8-18 hAmylin

(^{22}Val) 19-27 sCT, (^{9}Met ^{12}Thr ^{13}Tyr ^{14}Thr ^{15}Glu ^{16}Asp ^{17}Phe) 8-17 hAmylin (^{18}Arg) 18-20 sCT). In other embodiments, novel compounds include variations of the above exemplary compounds with the α helix terminating at corresponding to 22, 23, 24, 25, 26 or 27 of sCT. In other words, compound 8-18 hAmylin 19-24 sCT is also specifically described as this compound is merely 8-18 hAmylin 19-27 sCT described above truncated to position 24. As another example, compound (13Ala 14Asp 15Ala) 8-18 hAmylin 19-23 is specifically described because of the above language applied to (13Ala 14Asp 15Ala) 8-18 hAmylin 19-22.

[0245] In certain embodiments, the C-terminal tail of the LHC peptides comprises amino acids from position 27, 28, 29, 30, 31, 32, or 33 to position 36 or 37 of hAmylin. In other embodiments, the C-terminal tail of the LHC peptides comprises amino acids from position 27 or 28 to position 32 of sCT; however, when the loop region is from a calcitonin or calcitonin analog and the α helix region is from a calcitonin or calcitonin analog, the last position of the C-terminal tail is not Pro, Hyp, Hse or derivatives of Hse. Alternatively or additionally, the above described α helix of amylin and calcitonin may further comprise the substitutions of one or more of (^{27}Tyr) hAmylin, (^{29}Arg) hAmylin, (^{32}Val) hAmylin, (^{32}Thr) hAmylin, (^{34}Glu) hAmylin, (^{35}Lys) hAmylin, (^{36}Phe) hAmylin, (^{36}Ala) hAmylin, (^{37}Phe) hAmylin, (^{30}Asn) sCT, (^{32}Tyr) sCT, or any combination thereof.

[0246] In certain embodiments, a C-terminal tail of the LHC peptides can be represented by Xaa28 Xaa29 Xaa30 Xaa31 Xaa32 Xaa33 G Xaa35 Xaa36 Xaa37 Xaa38 (SEQ ID NO:61), wherein

Xaa28 is Lys, Tyr, or absent;
Xaa29 is Ser, Pro, or absent;
Xaa30 is Ser, Pro, Arg, or absent;
Xaa31 is Thr, or absent;
Xaa32 is Asn or absent;
Xaa33 is Val, Thr, or absent;
Xaa35 is Ser, Glu
Xaa36 is Asn, Lys, or Gly;
Xaa37 is Thr, Phe, or Ala;
Xaa38 is Tyr, Phe, Pro, or absent;

with the proviso that when the loop region of the LHC agonist is from a calcitonin or calcitonin analog and the α helix region is from a calcitonin or calcitonin analog, the last position of the C-terminal tail is not Pro, Hyp, Hse or derivatives of Hse.

[0247] Again, each member of the Markush group, or a combination thereof, is another embodiment of the invention and is not to be read as a single unit. It is further contemplated that the C-terminal tail may contain no more than one, two, or three modifications such as substitutions, insertions, deletions, and/or derivatizations of the compounds described herein.

[0248] Examples of the C-terminal tail of an LHC agonist include, but are not limited to, 27-37 rAmylin, (^{27}Tyr ^{29}Arg ^{32}Thr) 27-37 rAmylin, (^{29}Arg ^{32}Thr) 28-37 rAmylin, 30-37 hAmylin, (^{32}Thr) 30-37 hAmylin, (^{35}Lys ^{36}Ala ^{37}Phe) 30-37 hAmylin, 30-36 hAmylin, (^{32}Val) 30-36 hAmylin, (^{34}Glu ^{36}Phe) 30-36 hAmylin, 31-37 hAmyin, 31-36 hAmylin, 33-36 hAmylin, 33-37 hAmylin, 28-32 sCT, (^{30}Asn ^{32}Tyr) 28-32 sCT, and 27-32 sCT. In other embodiments, the C-terminal tail comprises the amino acid sequence KSNFVPTN (SEQ ID NO:62) or SNFVPTNV (SEQ ID NO:63).

[0249] It is further contemplated that no more than one, two, or three modifications such as substitutions, insertions, deletions, and/or derivatizations may be made to the C-terminal tail of the invention as described in the preceding paragraphs. The C-terminal tail of the LHC peptides may further comprise modifications or additional amino acids at the C-terminal end. Such modifications include the addition of compounds such as Lys, up to 4 Lys, L- Octylglycine, 4ABU (4-Aminobutyric acid), 9Anc (9-Amiononanoic acid), and/or groups for solubility, stability, or delivery. Examples include, but are not limited to, 33-37 hAmylin L-octylglycine, 33-37 hAmylin 4ABU, and 33-37 hAmylin 9Anc.

[0250] In a general aspect, LHC peptides for use in the invention comprise

(a) any of the LHC agonist loop regions as described herein;

(b) any of the LHC agonist α helix regions as described herein; and

(c) any LHC agonist C-terminal tails as described herein, with the proviso that when the loop region is from a calcitonin or calcitonin analog and the α helix region is from a calcitonin or calcitonin analog, the last position of the C-terminal tail is not Pro, Hyp, Hse or derivatives of Hse.

[0251] In another general aspect, LHC peptides for use in the invention comprise

(a) a loop region comprising formula (II) Xaa1 or Xaa1 with modifications at the N-terminal end;

(b) an α helix region comprising the α helix region type I or type II;

(c) a C-terminal tail represented by SEQ ID NO:61, with the proviso that when the loop region is from a calcitonin or calcitonin analog and the α helix region is from a calcitonin or

calcitonin analog, the last position of the C-terminal tail is not Pro, Hyp, Hse or derivatives of Hse. The C-terminal end may comprise further modifications.

[0252] In yet another aspect, LHC peptides for use in the invention comprise an amino acid sequence of formula (III): Xaa1 X Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Y Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 Xaa23 Xaa24 Xaa25 Xaa26 Xaa27 Xaa28 Xaa29 Xaa30 Xaa31 Xaa32 (SEQ ID NO:64) wherein

Xaa1 is A, C, hC, D, E, F, I, L, K, hK, R, hR, S, Hse, T, G, Q, N, M, Y, W, P, Hyp, H, V or absent;

Xaa3 is A, D, E, N, Q, G, V, R, K, hK, hR, H, I, L, M, or absent;

Xaa4 is A, I, L, S, Hse, T, V, M, or absent;

Xaa5 is A, S, T, Hse, Y, V, I, L, or M;

Xaa6 is T, A, S, Hse, Y, V, I, L, or M;

Xaa8 is A, V, I, L, F, or M;

Xaa9 is L, T, S, Hse, V, I, or M;

Xaa10 is G, H, Q, K, R, N, hK, or hR;

Xaa11 is K, R, Q, N, hK, hR, or H;

Xaa12 is L, I, V, F, M, W, or Y;

Xaa13 is A, F, Y, N, Q, S, Hse, or T;

Xaa14 is A, D, E, G, N, K, Q, R, H, hR, or hK;

Xaa15 is A, D, E, F, L, S, Y, I, V, or M;

Xaa16 is L, F, M, V, Y, or I;

Xaa17 is H, Q, N, S, Hse, T, or V;

Xaa18 is K, hK, R, hR, H, u (Cit), or n (Orn);

Xaa19 is F, L, S, Hse, V, I, T, or absent;

Xaa20 is H, R, K, hR, hK, N, Q, or absent;

Xaa21 is T, S, Hse, V, I, L, Q, N, or absent;

Xaa22 is F, L, M, V, Y, or I;

Xaa23 is P or Hyp;

Xaa24 is P, Hyp, R,K, hR, hK, or H;

Xaa25 is T, S, Hse, V, I, L, F, or Y;

Xaa26 is N,Q, D, or E;

Xaa27 is T, V, S, F, I, or L;

Xaa28 is G or A; Xaa29 is S, Hse, T, V, I, L, or Y;

Xaa30 is E, G, K, N, D, R, hR, hK, H, or Q;

Xaa31 is A, T, S, Hse, V, I, L, F, or Y; and

Xaa32 is F, P, Y, Hse, S, T, or Hyp;

wherein X and Y are capable of creating a bond and are independently selected residues having side chains which are chemically bonded to each other to form an intramolecular linkage such as disulfide bonds; amide bond; alkyl acids and alkyl amines which may form cyclic lactams; alkyl aldehydes or alkyl halides and alkylamines which may condensed and be reduced to form an alkyl amine or imine bridge; or side chains which may be connected to form an alkyl, alkenyl, alkynyl, ether or thioether bond. Alkyl chains may include lower alkyl groups having from about 1 to about 6 carbon atoms. In certain embodiments, the intramolecular linkage may be a disulfide, amide, imine, amine, alkyl and alkene bond. In certain embodiments, X and Y are independently selected from Ser, Asp, Glu, Lys, Orn, or Cys. In certain embodiments, X and Y are Cys and Cys. In other embodiments, X and Y are Ser and Ser. In still other embodiments, X and Y are Asp and Lys or Lys and Asp.

[0253] In yet another aspect, LHC peptides for use in the invention comprise an amino acid sequence of formula (IV): Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Xaa7 Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N Xaa27 G S Xaa30 Xaa31 Xaa32 (SEQ ID NO:65) wherein

Xaa1 is A, C, D, F, I, K, S, T, or absent;

Xaa2 is C, D, S, or absent;

Xaa3 is A, D, N, or absent;

Xaa4 is A, L, T, or absent;

Xaa5 is A or S;

Xaa6 is T, A, S, or V;

Xaa7 is C, K, or A;

Xaa8 is A, V, L, or M;

Xaa9 is L or T;

Xaa10 is G, H, or Q;

Xaa11 is K, R, Q, or hArg;

Xaa12 is L, W, or Y;

Xaa13 is A, F, N, Q, S, or T;

Xaa14 is A, D, E, G, N, K, Q, or R;

Xaa15 is A, D, E, F, L, S, or Y;

Xaa16 is L, or F;

Xaa17 is H, Q, S, or V;

Xaa18 is K, R, hArg, u (Cit), or n (Orn);
Xaa19 is F, L, S, or absent;
Xaa20 is H, Q, or absent;
Xaa21 is T, N, or absent;
Xaa22 is F, L, M, V, or Y;
Xaa24 is P or R;
Xaa27 is T or V;
Xaa30 is E, G, K, or N;
Xaa31 is A or T; and
Xaa32 is F, P, or Y.

[0254] In yet another aspect, LHC peptides for use in the invention comprise an amino acid sequence of formula (V): Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 T Xaa7 Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 L Xaa13 Xaa14 Xaa15 L Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N Xaa27 G S Xaa30 Xaa31 Xaa32, (SEQ ID NO:66) wherein

Xaa1 is A, C, F, I, K, S, or absent;
Xaa2 is C, D, or S;
Xaa3 is A, D or N;
Xaa4 is A, L or T;
Xaa5 is A or S;
Xaa7 is C or K;
Xaa8 is A or V;
Xaa9 is L or T;
Xaa10 is G, H, or Q;
Xaa11 is K, R, or hArg;
Xaa13 is A, F, N, S, or T;
Xaa14 is A, D, E, G, N, Q, or R;
Xaa15 is A, E, F, L, S, or Y;
Xaa17 is H, S, or V;
Xaa18 is K, R, hArg, u (Cit), or n (Orn);
Xaa19 is F, L, or S;
Xaa20 is H or Q;
Xaa21 is T or N;
Xaa22 is F, L, M, V, or Y;
Xaa24 is P or R;

Xaa27 is T, or V;
Xaa30 is E, G, K, or N;
Xaa31 is A, or T; and
Xaa32 is F, P, or Y.

[0255] In a general aspect, the sequence of formula (III), (IV), or (V) further comprises 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, or more modifications of substitutions, insertions, deletions, elongations and/or derivatizations. In certain embodiments, the sequence of formula (III), (IV), or (V) comprises a Val inserted between amino acids at positions 22 and 23. In other embodiments, the sequence of formula (III), (IV), or (V) comprises a Gln inserted between positions 22 and 23. In still other embodiments, the sequence of formula (III), (IV), or (V) comprises a sequence of Gln-Thr-Tyr between positions 22 and 23. In yet other embodiments, the sequence of formula (III), (IV), or (V) comprises a sequence of Leu-Gln-Thr-Tyr (SEQ ID NO:67) between positions 22 and 23. In another general aspect, the modifications of formula (III), (IV), or (V) may be at the N-terminal end. In certain embodiments, the N-terminal portion of formula (III), (IV), or (V) has an added octylglycine. In other embodiments, the N-terminal portion of formula (III), (IV), or (V) has an added isocap.

[0256] In yet another aspect, LHC peptides for use in the invention comprise an amino acid sequence of formula (VI): Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Xaa7 Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N Xaa27 G S Xaa30 Xaa31 Xaa32 (SEQ ID NO:68) wherein

Xaa1 is A, C, D, F, K, T, or absent;
Xaa2 is A, C, D, S, or absent;
Xaa3 is A, D, N, or absent;
Xaa4 is A, L, T, or absent;
Xaa5 is A or S;
Xaa6 is A, S, T, or V;
Xaa7 is A, C, or K;
Xaa8 is A, L, M, or V;
Xaa9 is L or T;
Xaa10 is G, H, or Q;
Xaa11 is K, Q, or R;
Xaa12 is L, W, or Y;
Xaa13 is A, N, Q, S, or T;

Xaa14 is A, D, E, G, K, N, Q, or R;
Xaa15 is A, D, E, F, L, S, or Y;
Xaa16 is F or L;
Xaa17 is H, Q, S or V;
Xaa18 is K, or R;
Xaa19 is F, L, S, or absent;
Xaa20 is H, K, Q, or absent;
Xaa21 is Q, T, or absent;
Xaa22 is F, L, or Y;
Xaa24 is P or R;
Xaa27 is T or V;
Xaa30 is E, K or N;
Xaa31 is A or T; and
Xaa32 is F,Y, or absent.

[0257] In a general aspect, the sequence of formula (VI) further comprises 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, or more modifications of substitutions, insertions, deletions, elongations and/or derivatizations. In certain embodiments, the sequence of formula (III), (IV), (V) or (VI) comprises a deletion at position 24.

[0258] In yet another aspect, LHC peptides for use in the invention comprise an amino acid sequence comprising:

a) a loop region comprising formula (II) Xaa1; wherein Xaa1 comprises an amino sequence of X Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Xaa7 Y (SEQ ID NO:69) wherein,

Xaa2 is any amino acid or absent;
Xaa3 is Ala, Gly, Ser, Asp or absent;
Xaa4 is Asn, Ala, Asp, Gly or absent;
Xaa5 is Ala, Leu, Thr, or Ser;
Xaa6 is Ala, Ser, or Thr; and
Xaa7 is Ala, Ser, Val, Hse, (S)-2-amio-3-hydroxy-methylbutanoic acid (Ahb), (2S,3R)-2-amino-3hydroxy-methylpentanoic acid (Ahp), d-Thr, Thr, or a derivative thereof;
X and Y are amino acids capable of creating a bond and are independently selected residues having side chains which can be chemically bonded to each other to form an intramolecular linkage such as a disulfide bond; an amide bond; a cyclic lactam formed by an alkyl acid and an alkyl amine; an alkyl amine or imine bridge formed by

condensing and reducing an alkyl aldehydes or alkyl halides and alkylamines; and an alkyl, alkenyl, alkynyl, ether or thioether bond formed by connection of side chains;

b) an α helix region type I comprising the sequence X1 V L Xaa10 Xaa11 L S Q Xaa15 L Xaa17 Xaa18 L Q T Xaa22 P Xaa24 T N T X1 (SEQ ID NO:70), wherein

Xaa10 is Gly or Aib;

Xaa11 is Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys, or Lys(for);

Xaa15 is Glu or Phe;

Xaa17 is His or Aib;

Xaa18 is Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys,Lys(for), Lys(PEG 5000);

Xaa22 is Try or Leu;

Xaa24 is Arg or Pro; and

X1 is absent or comprises 1-4 additional amino acids; and

c) a C-terminal tail comprising the sequence Xaa28 Xaa29 Xaa30 Xaa31 Xaa32 Xaa33 G Xaa35 Xaa36 Xaa37 Xaa38 (SEQ ID NO:71), wherein

Xaa28 is Lys, Tyr, or absent;

Xaa29 is Ser, Pro, or absent;

Xaa30 is Ser, Pro, Arg, or absent;

Xaa31 is Thr, or absent;

Xaa32 is Asn or absent;

Xaa33 is Val, Thr, or absent;

Xaa35 is Ser, Glu

Xaa36 is Asn, Lys, or Gly;

Xaa37 is Thr, Phe, or Ala;

Xaa38 is Tyr, Phe, Pro, or absent;

with the proviso that when the loop region is from a calcitonin or calcitonin analog and the α helix region is from a calcitonin or calcitonin analog, the last position of the C-terminal tail is not Pro, Hyp, Hse or derivatives of Hse.

[0259] In yet another aspect, LHC peptides for use in the invention comprise an amino acid sequence comprising:

a) a loop region comprising Xaa1;

a) a loop region comprising the formula (II) Xaa1; wherein Xaa1 comprises an amino sequence of X Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Xaa7 Y (SEQ ID NO:72) wherein,

Xaa2 is any amino acid or absent;

Xaa3 is Ala, Gly, Ser, Asp or absent;

Xaa4 is Asn, Ala, Asp, Gly or absent;

Xaa5 is Ala, Leu, Thr, or Ser;

Xaa6 is Ala, Ser, or Thr; and

Xaa7 is Ala, Ser, Val, Hse, Ahb, Ahp, d-Thr, Thr, or a derivative thereof;

X and Y are amino acids capable of creating a bond and are independently selected residues having side chains which can be chemically bonded to each other to form an intramolecular linkage such as a disulfide bond; an amide bond; a cyclic lactam formed by an alkyl acid and an alkyl amine; an alkyl amine or imine bridge formed by condensing and reducing an alkyl aldehydes or alkyl halides and alkylamines; and an alkyl, alkenyl, alkynyl, ether or thioether bond formed by connection of side chains;

b) an α helix region type II comprising the sequence X1 Xaa8 Xaa9 Xaa10 R Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N T X1 (SEQ ID NO:73) wherein

Xaa8 is Ala or Val;

Xaa9 is Thr, Met or Leu;

Xaa10 is Gln, Gly, His;

Xaa12 is Leu, or Thr;

Xaa13 is Ala, Thr, Asn, Phe, Tyr, Ser, or Thr;

Xaa14 is Asn, Arg, Ala, Asp, Glu, Gln, Thr, or Gly;

Xaa15 is Phe, Leu, Ser, Glu, Ala, Asp, or Tyr;

Xaa16 is Leu or Asp;

Xaa17 is Val, His, Ser, Phe, or Aib;

Xaa18 is His, Arg, Lys, Orn, hArg, Cit, hLys, Lys(for), or Lys(PEG5000);

Xaa19 is Leu, Ser or Phe;

Xaa20 is Gln or His;

Xaa21 is Thr or Asn;

Xaa22 is Tyr, Val, Phe, Leu or Met;

Xaa24 is Arg or Pro; and

X1 is absent or comprises 1-4 additional amino acids; and

c) a C-terminal tail comprising the sequence Xaa28 Xaa29 Xaa30 Xaa31 Xaa32 Xaa33 G Xaa35 Xaa36 Xaa37 Xaa38 (SEQ ID NO:74), wherein

Xaa28 is Lys, Tyr, or absent;

Xaa29 is Ser, Pro, or absent;

Xaa30 is Ser, Pro, Arg, or absent;

Xaa31 is Thr, or absent;
Xaa32 is Asn, or absent;
Xaa33 is Val, Thr, or absent;
Xaa35 is Ser, or Glu
Xaa36 is Asn, Lys, or Gly;
Xaa37 is Thr, Phe, or Ala;
Xaa38 is Tyr, Phe, Pro, or absent.

[0260] In still another aspect, LHC peptides for use in the invention include:

(SEQ ID NO:75) KCNTATCVLGKLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:76) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:77) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPPTNTGSNTY

(SEQ ID NO:78) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO:79) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLPPTNVGSNTY

(SEQ ID NO:80) KCNTATCVLGRLANFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:81) ACNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:82) KCNAATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:83) KCNTAACVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:84) CANLSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:85) isocaproyl-STAVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:86) CSNASTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:87) CSNLATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:88) CSNLSACVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:89) KCNTATCVLGRLSQELHKLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:90) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSGTP

(SEQ ID NO:91) CSALSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:92) Ac-(Agy)SNLST(Agy)VLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:92) Ac-K(Agy)NTAT(Agy)VLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:93) Isocaproyl-STAVL(Aib)RLSQELRLQTYPRTNTGSGTP

(SEQ ID NO:94) Isocaproyl-STAVLG[K(For)]LSQELH[K(For)]LQTYPRTNTGSGTP

(SEQ ID NO:95) Isocaproyl-STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:96) Isocaproyl-STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO:97) KCNTATCLLQQLQKLLQKLKQYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:98) KCNTASCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:99) KCNTAVCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:100) KCNTATCVLGRLSQELHRYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:101) KCNTATCVLGK(For)LSQELHK(For)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:102) KCNTA(d-Thr)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:103) KCNTA(dAh)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:104) Ac-ACNTATCVLGRLSQELHK(PEG5000)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:105) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:106) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:107) KCNTATCVLGKLSQELHKLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:108) KCNTSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:109) KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:110) KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO:111) KCNTSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO:112) KCNTA(Hse)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:113) KCNTA(Ahb)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:114) KCNTA(Ahp)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:115) KCNTAT(OPO3H2)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:116) KCNTATCVLG(Orn)LSQELH(Orn)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:117) KCNTATCVLG(Cit)LSQELH(Cit)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:118) KCNTATCVLG(homoK)LSQELH(homoK)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:119) L-OctylglycineKCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:120) N-3,6-dioxaoctanoyl-CNTATCVLGRLSQELHRLQTVPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:121) KCNTATCMLGRYTQDFHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:122) DSNLSTKVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:123) KDNTATKVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:124) CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:125) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(9Anc)

(SEQ ID NO:126) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(L-octylglycine)

(SEQ ID NO:127) N-isocaproyl-KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:128) KCNTATCVLG(homoR)LSQELH(homoR)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:129) FCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:130) KCNTATCVLGRLSQELH(Cit)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:131) KCNTATCVLGRLSQELH(Orn)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:132) ICNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:133) 1-Octylglycine-CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:134) Isocaproyl-CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:135) KCNTATCVLG(Cit)LSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:136) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(4ABU)

(SEQ ID NO:137) Isocaproyl-KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(4ABU)

(SEQ ID NO:138) KCNTSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSEAF

(SEQ ID NO:139) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPTNVGSEAF

(SEQ ID NO:140) KCNTATCVLGRLSRSLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:141) KCNTATCVTHRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:142) KCNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:143) CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNT

(SEQ ID NO:144) KCNTATCVLGRLSQELHRLQNFVPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:145) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSETF

(SEQ ID NO:146) ACDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:147) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSKAF

(SEQ ID NO:148) KCDTATCVTHRLAGLLSRSQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:149) KCNTATCVLGRLADALHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:150) KCNTATCVLGRLAAFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:151) SCNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:152) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTMPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:153) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTVPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:154) KCNTATCVLGRLNEYLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:155) SCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:156) KCNTATCVLGRLTEFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:157) KCNTATCVLGRLAEFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:158) KCNTATCVLGRLTDYLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:159) KCNTATCVLGRLAQFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:160) KCNTATCVLGRLADFLHRFQTFPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:161) KCNTATCVLGRLADFLHRFHTFPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:162) KCNTATCVLGRLADFLHRFQTFPRTNTGSGTP

(SEQ ID NO:163) CNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:164) KCDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:165) KCNTATCVLGRLFDFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:166) KCNTATCVLGRLAAALHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:167) TCDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:168) CSNLSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO:169) KCNTATCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO:170) CSNLSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO:171) KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

[0261] In still another aspect, LHC peptides for use in the invention include biologically active fragments of SEQ ID NOS:75 to 171. Biologically active fragments may comprise deletions of 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 or more amino acids. In certain embodiments, the amino acid sequences of SEQ ID NOs:75 to 171 comprise at least 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 or more modifications such as substitutions, insertions, deletions, and/or derivatizations. In other embodiments, the amino acid sequences of SEQ ID NOs:75 to 171 have no more than 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, or 10 modifications such as substitutions, insertions, deletions, and/or derivatizations. In still another aspect of the invention, compounds of the invention include those having at least 75, 80, 85, 90, 95, or 97 % amino acid sequence identity to any of SEQ ID NOS: 75 to 171. Percent identity is determined by analysis with the AlignX® module in Vector NTI® (Invitrogen; Carlsbad CA). It is intended that each percent identity described, or reference to biologically active fragments or modifications be applied to each SEQ ID NO: individually. For example, each embodiment described, fragments, modification, or % identity is applicable to SEQ ID NO:75, 76, 77, 78, 44, etc., or to any group of SEQ ID NOs.

[0262] In general, amylin agonists or amylin agonist analogs are recognized as referring to compounds which, by directly or indirectly interacting or binding with one or more receptors,

mimics an action of amylin. Accordingly, compounds of the invention may act as an agonist for at least one biological effect of calcitonin, amylin, CGRP, or any combination of the three herein disclosed or bind to at least one of the receptors of amylin, calcitonin, or CGRP. Conversely, amylin antagonists by directly or indirectly interacting or binding with one or more receptors, suppresses an action of amylin. Such interactions or binding events include those that affect ghrelin levels.

[0263] Amylin antagonists contemplated in the use of the invention include AC66 (sCT[8-32]) (SEQ ID NO:172) and derivatives such as AC187 (Ac 30Asn, 32Tyr-sCT[8-32]) (SEQ ID NO:173) a 25 amino acid peptide fragment of salmon calcitonin, developed as a selective amylin receptor antagonist over CGRP receptors. Other useful antagonists include antagonists described in U.S. Patent Nos. 5,625,032 and 5,580,953, which are incorporated herein by reference. Such antagonist compounds include those comprising formula (VII): X-R1-Thr-Gln-R2-Leu-Ala-Asn-R3-Leu-Val-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-R4-Asn-Thr-Tyr-NH2 (SEQ ID NO:174)

wherein

R1 is Ala or a bond;

R2 is Arg, Gln, Lys, Asn or Leu;

R3 is Gln, Glu, Asn, Asp or Phe;

R4 is Ala or Ser; and

X is hydrogen or an acetyl group.

[0264] Amylin antagonists may be acetylated or non-acetylated at the N-terminus and include acid as well as amide forms of the molecule. Examples of amylin antagonists include, but are not limited to, acetyl-Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO:175), Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO:176), Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO:177), Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO:178), Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO:179), Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO:180).

[0265] Methods of testing compounds for amylin activity are known in the art. Exemplary screening methods and assays for testing amylin agonists or antagonists are described in the

Examples, particularly Example 4 herein, and in U.S. Patent Nos. 5,264,372 and 5,686,411, which are incorporated herein by reference.

[0266] Activity as amylin agonists and/or analogs can be confirmed and quantified by performing various screening assays, including the nucleus accumbens receptor binding assay, followed by the soleus muscle assay, a gastric emptying assay, or by the ability to induce hypocalcemia or reduce postprandial hyperglycemia in mammals.

[0267] The receptor binding assay, a competition assay that measures the ability of compounds to bind specifically to membrane-bound amylin receptors, is described in U.S. Pat. Nos. 5,264,372 and 5,686,411, the disclosures of which are incorporated herein by reference. A preferred source of the membrane preparations used in the assay is the basal forebrain which comprises membranes from the nucleus accumbens and surrounding regions. Compounds being assayed compete for binding to these receptor preparations with 125I Bolton Hunter rat amylin. Competition curves, wherein the amount bound (B) is plotted as a function of the log of the concentration of ligand, are analyzed by computer using analyses by nonlinear regression to a 4-parameter logistic equation (INPLOT program; GraphPad Software, San Diego, Calif.) or the ALLFIT program of DeLean et al. (ALLFIT, Version 2.7 (NIH, Bethesda, Md. 20892)). Munson and Rodbard (1980) *Anal. Biochem.* 107:220-239.

[0268] Assays of biological activity of amylin agonists/analogs in the soleus muscle may be performed using previously described methods (Leighton *et al.* (1988) *Nature* 335:632-635; Cooper *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:7763-7766), in which amylin agonist activity may be assessed by measuring the inhibition of insulin-stimulated glycogen synthesis. In brief, an exemplary method includes soleus muscle strips prepared from 12-h fasted male Wistar rats. The tendons of the muscles are ligated before attachment to stainless steel clips. Muscle strips are pre-incubated in Erlenmeyer flasks containing 3.5 ml Krebs-Ringer bicarbonate buffer, 7mM N-2-hydroxyethyl-peperazine-N'-2-ethane-sulphonic acid, pH 7.4, and 5.5 mM pyruvate. Flasks are sealed and gassed continuously with O_2 and CO_2 in the ratio 19:1 (v/v). After pre-incubation of muscles in this medium for 30 min at 37°C in an oscillating water bath, the muscles strips are transferred to similar vials containing identical medium (except pyruvate) with added [U-14C] glucose (0.5 μCi/ml) and insulin (100 μU/ml). The flasks are sealed and re-gassed for an initial 15 min in a 1-h incubation. At the end of the incubation period, muscles are blotted and rapidly frozen in liquid N2. The concentration of lactate in the incubation medium can be determined spectrophotometrically and [U-14C]glucose incorporation in glycogen measured. Amylin

antagonist activity is assessed by measuring the resumption of insulin-stimulated glycogen synthesis in the presence of 100 nM rat amylin and an amylin antagonist.

[0269] Methods of measuring the rate of gastric emptying are disclosed in, for example, Young et al. In a phenol red method, conscious rats receive by gavage an acoloric gel containing methyl cellulose and a phenol red indicator. Twenty minutes after gavage, animals are anesthetized using halothane, the stomach exposed and clamped at the pyloric and lower esophageal sphincters, removed and opened into an alkaline solution. Stomach content may be derived from the intensity of the phenol red in the alkaline solution, measured by absorbance at a wavelength of 560 nm. In a tritiated glucose method, conscious rats are gavaged with tritiated glucose in water. The rats are gently restrained by the tail, the tip of which is anesthetized using lidocaine. Tritium in the plasma separated from tail blood is collected at various timepoints and detected in a beta counter. Test compounds are normally administered about one minute before gavage.

[0270] Amylin agonist and antagonist compounds may exhibit activity in the receptor binding assay on the order of less than about 1 to 5 nM, preferably less than about 1 nM and more preferably less than about 50 pM. In the soleus muscle assay, amylin agonist compounds may show EC50 values on the order of less than about 1 to 10 micromolar. In the soleus muscle assay, amylin antagonists may show IC_{50} values on the order of less than about 1 to 2 micromolar. In the gastric emptying assays, preferred agonist compounds show ED_{50} values on the order of less than 100 μg/rat. Antagonist compounds would show no effect or the opposite effect in the gastric emptying assay.

[0271] In one exemplary method of making the compounds, compounds of the invention may be prepared using standard solid-phase peptide synthesis techniques and preferably an automated or semiautomated peptide synthesizer. Typically, using such techniques, an α -N-carbamoyl protected amino acid and an amino acid attached to the growing peptide chain on a resin are coupled at room temperature in an inert solvent such as dimethylformamide, N-methylpyrrolidinone or methylene chloride in the presence of coupling agents such as dicyclohexylcarbodiimide and 1-hydroxybenzotriazole in the presence of a base such as diisopropylethylamine. The α-N-carbamoyl protecting group is removed from the resulting peptide-resin using a reagent such as trifluoroacetic acid or piperidine, and the coupling reaction repeated with the next desired N-protected amino acid to be added to the peptide chain. Suitable N-protecting groups are well known in the art, with t-butyloxycarbonyl (tBoc) and fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) being preferred herein. Other methods of synthesizing or expressing amylin and amylin agonists and purifying them are known to the skilled artisan.

[0272] Anti-obesity agents for use in the present invention also include exendin peptide hormones and exendin agonists. Native exendin peptide hormones are known in art, as are functional peptide analogs and derivatives. Certain native peptides, peptide analogs and derivatives are described herein, however it should be recognized that any known exendin peptides that exhibit hormonal activity known in the art may be used in conjunction with the present invention. Exemplary exendin peptides include exendin-3 (His Ser Asp 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 Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO:181)) and exendin-4 (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 Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO:182)).

[0273] Any exendin peptide analog or derivative known in the art may be used in conjunction with the present invention. In certain embodiments, the exendin peptide analogs and derivatives have at least one hormonal activity of a native exendin peptide. In certain embodiments, the exendin peptide analogs are agonists of a receptor which a native exendin peptide is capable of specifically binding. Exendin compounds include exendin peptide analogs in which one or more naturally occurring amino acids are eliminated or replaced with another amino acid(s). As known in the art, such exendin analogs are may be amidated or may be in the acid form.

[0274] In certain embodiments, an exendin analog can have one or more amino acid substitutions, deletions, inversion, or additions compared to a native or naturally occurring exendin. Thus, exendin analogs can have an amino acid sequence that has one or more amino acid substitutions, additions or deletions as compared with a naturally occurring exendin, for example, exendin-4. In certain embodiments, an exendin analog has an amino acid sequence that has about 30 or less, 25 or less, 20 or less, 15 or less, 10 or less, 5 or less, 4 or less, 3 or less, 2 or less, or 1 or less substitutions, additions, or deletions as compared to a naturally occurring exendin, such as exendin-4

[0275] Exemplary exendin compounds include agonist analogs of exendin-4, including, but are not limited to, ^{14}Leu,^{25}Phe-exendin-4 (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 (SEQ ID NO:183), ^{5}Ala,^{14}Leu,^{25}Phe-exendin-4 (His Gly Glu Gly Ala 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 (SEQ ID NO:184)), and ^{14}Leu,^{22}Ala,^{25}Phe-exendin-4 (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 Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO:185)).

Other exemplary exendin analogs include, but are not limited to, exendin-4 (1-30) (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 (SEQ ID NO:186)), exendin-4 (1-28) amide (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 (SEQ ID NO:187)), 14Leu,25Phe exendin-4 (1-28) amide (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 (SEQ ID NO:188)), and 14Leu,22Ala,25Phe exendin-4 (1-28) amide (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 (SEQ ID NO:189)).

[0276] Additional exemplary exendin agonists are described in U.S. patent application Ser. No. 10/181,102 and PCT Application No. PCT/US98/16387, both which claim the benefit of U.S. patent application Ser. No. 60/055,404, filed Aug. 8, 1997, all of which are herein incorporated by reference. Exemplary exendin agonists include compounds of the formula (I), formula (II) and formula (III) of U.S. patent application Ser. No. 10/181,102 and PCT Application No. PCT/US98/16387.

[0277] Other exendin agonists are described in U.S. patent application Ser. No. 09/554,533 and PCT Application Serial No. PCT/US98/24210, both of which claim the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/065,442 filed Nov. 14, 1997, all of which are herein incorporated by reference. Still other exendin agonists are described in U.S. patent application Ser. No. 09/554,531 and PCT Application Serial No. PCT/US98/24273, both of which claim the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/066,029 filed Nov. 14, 1997, all of which are herein incorporated by reference. Still other exendin agonists are described in PCT Application Serial No. PCT/US97/14199, filed Aug. 8, 1997, which is a continuation-in-part of U.S. patent application Ser. No. 08/694,954 filed Aug. 8, 1996, both of which are hereby incorporated by reference. Still other exendin agonists are described in U.S. Patent No. 6,956,026, which claims priority to U.S. Provisional Application No. 60/034,905 filed Jan. 7, 1997, both of which are hereby incorporated by reference. Yet other exendin analogs and derivatives are described in US 2004/0209803 A1, filed December 19, 2003, which is hereby incorporated by reference.

[0278] Anti-obesity agents in the present invention also include ciliary neurotrophic factor (CNTF), CNTF-related polypeptides, modified CNTF polypeptides, CNTF agonists, and CNTF analogs, including, but not limited to AXOKINE® (Regeneron). CNTF, CNTF-related polypeptides, and CNTF and/or CNTF-related polypeptide containing compositions appropriate for use in the methods of the invention are known in the art. CNTF polypeptides, CNTF-related

polypeptides, modified CNTF polypeptides, CNTF agonists, analogs, derivatives, preparations, formulations, pharmaceutical compositions, doses, and administration routes have previously been described, for example, in U.S. Pat. Nos. 6,680,291 and 6,767,894, and in PCT Application Publication Nos. WO 94/09134, WO 98/22128, and WO 99/43813, which are hereby incorporated by reference in their entirety.

[0279] Anti-obesity agents in the present invention also include serotonin (5HT) transport inhibitors, including, but not limited to, paroxetine, fluoxetine, fenfluramine, fluvoxamine, sertraline, and imipramine. Anti-obesity agents in the present invention also include selective serotonin reuptake inhibitors, including, but not limited to dexfenfluramine, fluoxetine, sibutramine (e.g., MERIDIA®) and those described in U.S. Pat. No. 6,365,633 and PCT Patent Application Publication Nos. WO 01/27060 and WO 01/162341, which are hereby incorporated by reference in their entirety. Such 5HT transport inhibitors and serotonin reuptake inhibitors, analogs, derivatives, preparations, formulations, pharmaceutical compositions, doses, and administration routes have previously been described.

[0280] Anti-obesity agents for use in the present invention also include selective serotonin agonists and selective 5-HT2C receptor agonists, including, but not limited to, U.S. Pat. No. 3,914,250; and PCT Application Publication Nos. WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152; WO 02/51844, WO 02/40456, and WO 02/40457, which are hereby incorporated by reference in their entirety. Such selective serotonin agonists and 5-HT2C receptor agonists, compositions containing such agonists, and administration routes appropriate for use in the methods of the invention are known in the art. See, for example, Halford *et al.* (2005) *Curr. Drug Targets* 6:201-213 and Weintraub *et al.* (1984) *Arch. Intern. Med.* 144:1143-1148.

[0281] Anti-obesity agents for use in the present invention also include antagonists/inverse agonists of the central cannabinoid receptors (the CB-1 receptors), including, but not limited to, rimonabant (Sanofi Synthelabo), and SR-147778 (Sanofi Synthelabo). CB-1 antagonists/inverse agonists, derivatives, preparations, formulations, pharmaceutical compositions, doses, and administration routes have previously been described, for example, in U.S. Pat. Nos. 6,344,474, 6,028,084, 5,747,524, 5,596,106, 5,532,237, 4,973,587, 5,013,837, 5,081,122, 5,112,820, 5,292,736, 5,624,941; European Patent Application Nos. EP-656 354 and EP-658546; and PCT Application Publication Nos. WO 96/33159, WO 98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO 01/09120, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, WO00/10967, WO00/10968,

WO97/29079, WO99/02499, WO 01/58869, and WO 02/076949, which are hereby incorporated by reference in their entirety.

[0282] Anti-obesity agents for use in the present invention also include melanocortins and melanocortin agonists. Melanacortins are peptides from the pro-opiomelanocortin gene, including α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH), and five melanocortin receptors are known, MC1-5R. MC4R appears to play a role in energy balance and obesity. See, for example, Anderson *et al.* (2001) *Expert Opin. Ther. Patents* 11:1583-1592, Speake *et al.* (2002) *Expert Opin. Ther. Patents* 12:1631-1638, Bednarek *et al.* (2004) *Expert Opin. Ther. Patents* 14:327-336. Melanocortin agonists, including, but not limited to, MC4R agonists, and composition containing such agonist appropriate for use in the methods of the invention are known in the art. MCR agonists, MC4R agonists, derivatives, preparations, formulation, pharmaceutical compositions, doses, and administration routes have previously been described, for example, in the following PCT patent applications, which are hereby incorporated by reference in their entirety: WO 03/007949, WO 02/068388, WO 02/068387, WO 02/067869, WO 03/040117, WO 03/066587, WO 03/068738, WO 03/094918, and WO 03/031410.

[0283] Anti-obesity agents for use in the present invention also include metabotropic glutamate subtype 5 receptor (mGluR5) antagonists, including, but are not limited to, compounds such as 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP) and (3-[(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)ethynyl]pyridine) (MTEP) and those compounds described in Anderson *et al.* (2003) *J. Eur. J. Pharmacol.* 473:35-40; Cosford *et al.* (2003) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13(3):351-4; and Anderson *et al.* (2002) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 303:1044-1051.

[0284] Anti-obesity agents for use in the present invention also include topiramate (TOPIMAX® (Ortho McNeil Pharmaceuticals), indicated as an anti-convulsant and an anti-convulsant, but also shown to increase weight loss.

[0285] Anti-obesity agents for use in the present invention also include neuropeptide Y1 (NPY1) antagonists and NPY5 antagonists. NPY1 and NPY5 antagonists are known in the art. See, for example Duhault *et al.* (2000) *Can. J Physiol. Pharm.* 78:173-185, and U.S. Pat. Nos. 6,124,331, 6,214,853, and 6,340,683. NPY1 and NPY5 antagonists, derivatives, preparations, formulation, pharmaceutical compositions, doses, and administration routes have previously been described. NPY1 antagonists useful in the present invention, include: U.S. Pat. No. 6,001,836; and PCT Application Publication Nos. WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600,

WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173, and WO 01/89528, which are hereby incorporated by reference in their entirety. NPY5 antagonists useful in the present invention, include, but are not limited to, the compounds described in: U.S. Pat. Nos. 6,140,354, 6,191,160, 6,258,837, 6,313,298, 6,337,332, 6,329,395, 6,340,683, 6,326,375, and 6,335,345; European Patent Nos. EP-01010691, and EP-01044970; and PCT Patent Publication Nos. WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO,01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/22592, WO 0248152, WO 02/49648, and WO 01/14376.

[0286] Anti-obesity agents for use in the present invention also include melanin-concentrating hormone (MCH) antagonists including melanin-concentrating hormone 1 receptor (MCH1R) antagonists, such as T-226296 (Takeda) and melanin-concentrating hormone 2 receptor (MCH2R) antagonists. MCH receptor antagonists, derivatives, preparations, formulation, pharmaceutical compositions, doses, and administration routes have previously been described, for example, in U.S. Patent Application Publication Nos. 2005/0009815, 2005/0026915, 2004/0152742, 2004/0209865; PCT Patent Application Publication Nos. WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/06245, WO 02/04433, and WO 02/51809; and Japanese Patent Application No. JP 13226269, which are hereby incorporated by reference in their entirety.

[0287] Anti-obesity agents for use in the present invention also include opioid antagonists, including, but not limited to those described in PCT Application No. WO 00/21509. Specific opioid antagonists useful in the present invention include, but are not limited to, nalmefene (REVEX®), 3-methoxynaltrexone naloxone, naltrexone, naloxonazine, beta-funaltrexamine, delta1 ([D-Ala2,Leu5,Cys6]-enkephalin (DALCE), naltrindole isothiocyanate, and nor-binaltorphamine.

[0288] Anti-obesity agents for use in the present invention also include orexin antagonists, including, but not limited to, those described in PCT Patent Application Nos. WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232, and WO 02/51838. Specific orexin antagonists useful in the present invention include, but are not limited to, SB-334867-A.

[0289] Anti-obesity agents for use in the present invention also include neuropeptide Y2 (NPY2) agonists, including, but not limited to, compounds such as PYY3-36 (e.g., Batterham *et al.* (2003) *Nature* 418:650-654), NPY3-36, and other Y2 agonists such as N acetyl [Leu(28,31)] NPY 24-36 (White-Smith *et al.* (1999) *Neuropeptides* 33:526-533, TASP-V (Malis *et al.* (1999)

Br. J. Pharmacol. 126:989-996), cyclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY (Cabrele et al. (2000) *J. Pept. Sci.* 6:97-122). Anti-obesity agents in the present invention also include neuropeptide Y4 (NPY4) agonists including, but not limited to, compounds such as pancreatic peptide (PP) (*e.g.*, Batterham *et al.* (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88:3989-3992) and other Y4 agonists such as 1229U91 (Raposinho *et al.* (2000) *Neuroendocrinology* 71:2-7). NPY2 agonists and NPY4 agonsits, derivatives, preparations, formulations, pharmaceutical compositions, doses, and administration routes have previously been described, for example, in U.S. Pat. Publication No. 2002/0141985 and PCT Application Publication No. WO 2005/077094.

[0290] Anti-obesity agents for use in the present invention also include histamine 3 (H3) antagonist/inverse agonists including but not limited to, those described in PCT Application No. WO 02/15905, O-[3-(1H-imidazol-4-yl)propanol]carbamates (Kiec-Kononowicz *et al.* (2000) *Pharmazie* 55:349-355), piperidine-containing histamine H3-receptor antagonists (Lazewska *et al.* (2001) *Pharmazie* 56:927-932), benzophenone derivatives and related compounds (Sasse *et al.* (2001) *Arch. Pharm.*(Weinheim) 334:45-52), substituted N-phenylcarbamates (Reidemeister *et al.* (2000) *Pharmazie* 55:83-86), and proxifan derivatives (Sasse *et al.* (2000) *J. Med. Chem.* 43:3335-3343). Specific H3 antagonists/inverse agonists useful in the present invention include, but are not limited to, thioperamide, 3-(1H-imidazol-4-yl)propyl N-(4-pentenyl)carbamate, clobenpropit, iodophenpropit, imoproxifan, and GT2394 (Gliatech).

[0291] Anti-obesity agents for use in the present invention also include cholecystokinin (CCK) and CCK agonists. Cholecystokinin-A (CCK-A) agonists useful in the present invention include, but are not limited to, those described U.S. Pat. No. 5,739,106. Specific CCK-A agonists include, but are not limited to, AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 and SR146131.

[0292] Anti-obesity agents for use in the present invention also include ghrelin antagonists such as those described in PCT Application Publication Nos. WO 01/87335 and WO 02/08250. Ghrelin antagonists are also known as GHS (growth hormone secretagogue receptor) antagonists. The compositions and methods of the present invention therefore comprehend the use GHS antagonists in place of ghrelin antagonists.

Dosage/Formulation

[0293] Anti-obesity agents and weight-inducing agents (herein referred to in this section as the "compounds") may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable

carriers or excipients, in either single or multiple doses. These pharmaceutical compounds may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in Remington's Pharmaceutical Sciences by E. W. Martin. See also Wang *et al.* (1988) *J. of Parenteral Sci. and Tech.*, Technical Report No. 10, Supp. 42:2S.

[0294] In general, the compounds may be formulated into a stable, safe pharmaceutical composition for administration to a patient. Pharmaceutical formulations contemplated for use in the methods of the invention may comprise approximately 0.01 to 1.0% (w/v), in certain cases 0.05 to 1.0%, of the compound, approximately 0.02 to 0.5% (w/v) of an acetate, phosphate, citrate or glutamate buffer allowing a pH of the final composition of from about 3.0 to about 7.0; approximately 1.0 to 10% (w/v) of a carbohydrate or polyhydric alcohol tonicifier and, optionally, approximately 0.005 to 1.0% (w/v) of a preservative selected from the group consisting of m-cresol, benzyl alcohol, methyl, ethyl, propyl and butyl parabens and phenol. Such a preservative is generally included if the formulated peptide is to be included in a multiple use product.

[0295] In particular embodiments of the present invention, a pharmaceutical formulation of the present invention may contain a range of concentrations of the compound, e.g., between about 0.01% to about 98% w/w, or between about 1 to about 98% w/w, or preferably between 80% and 90% w/w, or preferably between about 0.01% to about 50% w/w, or more preferably between about 10% to about 25% w/w in these embodiments. A sufficient amount of water for injection may be used to obtain the desired concentration of solution.

[0296] Additional tonicifying agents such as sodium chloride, as well as other known excipients, may also be present, if desired. In some cases, such excipients are useful in maintenance of the overall tonicity of the compound. An excipient may be included in the presently described formulations at various concentrations. For example, an excipient may be included in the concentration range from about 0.02% to about 20% w/w, preferably between about 0.02% and 0.5% w/w, about 0.02% to about 10% w/w, or about 1 % to about 20% w/w. In addition, similar to the present formulations themselves, an excipient may be included in solid (including powdered), liquid, semi-solid or gel form.

[0297] The pharmaceutical formulations may be composed in various forms, e.g., solid, liquid, semisolid or liquid. The term "solid", as used herein, is meant to encompass all normal uses of

this term including, for example, powders and lyophilized formulations. The presently described formulations may be lyophilized.

[0298] The terms buffer, buffer solution and buffered solution, when used with reference to hydrogen-ion concentration or pH, refer to the ability of a system, particularly an aqueous solution, to resist a change of pH on adding acid or alkali, or on dilution with a solvent. Characteristic of buffered solutions, which undergo small changes of pH on addition of acid or base, is the presence either of a weak acid and a salt of the weak acid, or a weak base and a salt of the weak base. An example of the former system is acetic acid and sodium acetate. The change of pH is slight as long as the amount of hydronium or hydroxyl ion added does not exceed the capacity of the buffer system to neutralize it.

[0299] As described herein, a variety of liquid vehicles are suitable for use in the formulations of peptidic anti-obesity agents, for example, water or an aqueous/organic solvent mixture or suspension.

[0300] The stability of a peptide formulation for use in the present invention is enhanced by maintaining the pH of the formulation in the range of about 3.0 to about 7.0 when in liquid form. In certain embodiments, the pH of the formulation is maintained in the range of about 3.5 to 5.0, or about 3.5 to 6.5, in some embodiments from about 3.7 to 4.3, or about 3.8 to 4.2. In some embodiments, pH may be about 4.0. While not seeking to be bound by this theory, it is presently understood that where the pH of the pharmaceutical formulation exceeds 5.5, chemical degradation of the peptide may be accelerated such that the shelf life is less than about two years.

[0301] In certain embodiments, the buffer with the anti-obesity agents is an acetate buffer (preferably at a final formulation concentration of from about 1-5 to about 60 mM), phosphate buffer (preferably at a final formulation concentration of from about 1-5 to about to about 30 mM) or glutamate buffer (preferably at a final formulation concentration of from about 1-5 to about to about 60 mM). In some embodiments, the buffer is acetate (preferably at a final formulation concentration of from about 5 to about 30 mM).

[0302] A stabilizer may be included in the formulations of anti-obesity agents but, and importantly, is not necessarily needed. If included, however, a stabilizer useful in the practice of the present invention is a carbohydrate or a polyhydric alcohol. A suitable stabilizer useful in the practice of the present invention is approximately 1.0 to 10% (w/v) of a carbohydrate or polyhydric alcohol. The polyhydric alcohols and carbohydrates share the same feature in their backbones, i.e., -CHOH-CHOH-, which is responsible for stabilizing the proteins. The

polyhydric alcohols include such compounds as sorbitol, mannitol, glycerol, and polyethylene glycols (PEGs). These compounds are straight-chain molecules. The carbohydrates, such as mannose, ribose, sucrose, fructose, trehalose, maltose, inositol, and lactose, on the other hand, are cyclic molecules that may contain a keto or aldehyde group. These two classes of compounds have been demonstrated to be effective in stabilizing protein against denaturation caused by elevated temperature and by freeze-thaw or freeze-drying processes. Suitable carbohydrates include: galactose, arabinose, lactose or any other carbohydrate which does not have an adverse affect on a diabetic patient, i.e., the carbohydrate is not metabolized to form unacceptably large concentrations of glucose in the blood. Such carbohydrates are well known in the art as suitable for diabetics. Sucrose and fructose are suitable for use with the compound in non-diabetic applications (e.g. treating obesity).

[0303] In certain embodiments, if a stabilizer is included, the compound is stabilized with a polyhydric alcohol such as sorbitol, mannitol, inositol, glycerol, xylitol, and polypropylene/ethylene glycol copolymer, as well as various polyethylene glycols (PEG) of molecular weight 200, 400, 1450, 3350, 4000, 6000, and 8000). Mannitol is the preferred polyhydric alcohol in some embodiments. Another useful feature of the lyophilized formulations of the present invention is the maintenance of the tonicity of the lyophilized formulations described herein with the same formulation component that serves to maintain their stability. In some embodiments, mannitol is the preferred polyhydric alcohol used for this purpose.

[0304] The United States Pharmacopeia (USP) states that anti-microbial agents in bacteriostatic or fungistatic concentrations must be added to preparations contained in multiple dose containers. They must be present in adequate concentration at the time of use to prevent the multiplication of microorganisms inadvertently introduced into the preparation while withdrawing a portion of the contents with a hypodermic needle and syringe, or using other invasive means for delivery, such as pen injectors. Antimicrobial agents should be evaluated to ensure compatibility with all other components of the formula, and their activity should be evaluated in the total formula to ensure that a particular agent that is effective in one formulation is not ineffective in another. It is not uncommon to find that a particular antimicrobial agent will be effective in one formulation but not effective in another formulation.

[0305] A preservative is, in the common pharmaceutical sense, a substance that prevents or inhibits microbial growth and may be added to pharmaceutical formulations for this purpose to avoid consequent spoilage of the formulation by microorganisms. While the amount of the preservative is not great, it may nevertheless affect the overall stability of the peptide.

[0306] While the preservative for use in the pharmaceutical compositions can range from 0.005 to 1.0% (w/v), in some embodiments range for each preservative, alone or in combination with others, is: benzyl alcohol (0.1-1.0%), or m-cresol (0.1-0.6%), or phenol (0.1-0.8%) or combination of methyl (0.05-0.25%) and ethyl or propyl or butyl (0.005%-0.03%) parabens. The parabens are lower alkyl esters of para-hydroxybenzoic acid. A detailed description of each preservative is set forth in Remington's Pharmaceutical Sciences by Martin.

[0307] Pramlintide does not have a tendency to adsorb onto the glass in a glass container when in a liquid form, therefore, a surfactant is not required to further stabilize the pharmaceutical formulation. However, with regard to compounds which do have such a tendency when in liquid form, a surfactant should be used in their formulation. These formulations may then be lyophilized. Surfactants frequently cause denaturation of protein, both of hydrophobic disruption and by salt bridge separation. Relatively low concentrations of surfactant may exert a potent denaturing activity, because of the strong interactions between surfactant moieties and the reactive sites on proteins. However, judicious use of this interaction can stabilize proteins against interfacial or surface denaturation. Surfactants which could further stabilize the peptide may optionally be present in the range of about 0.001 to 0.3% (w/v) of the total formulation and include polysorbate 80 (i.e., polyoxyethylene(20) sorbitan monooleate), CHAPS® (i.e., 3-[(3-cholamidopropyl) dimethylammonio] 1-propanesulfonate), Brij® (e.g., Brij 35, which is (polyoxyethylene (23) lauryl ether), poloxamer, or another non-ionic surfactant.

[0308] It may also be desirable to add sodium chloride or other salt to adjust the tonicity of the pharmaceutical formulation, depending on the tonicifier selected. However, this is optional and depends on the particular formulation selected. Parenteral formulations preferably may be isotonic or substantially isotonic.

[0309] A preferred vehicle for parenteral products is water. Water of suitable quality for parenteral administration can be prepared either by distillation or by reverse osmosis. Water for injection is the preferred aqueous vehicle for use in the pharmaceutical formulations.

[0310] It is possible that other ingredients may be present in the pharmaceutical formulations. Such additional ingredients may include, e.g., wetting agents, emulsifiers, oils, antioxidants, bulking agents, tonicity modifiers, chelating agents, metal ions, oleaginous vehicles, proteins (e.g., human serum albumin, gelatin or proteins) and a zwitterion (e.g., an amino acid such as betaine, taurine, arginine, glycine, lysine and histidine). Additionally, polymer solutions, or mixtures with polymers provide the opportunity for controlled release of the peptide. Such

additional ingredients, of course, should not adversely affect the overall stability of the pharmaceutical formulation of the present invention.

[0311] Containers are also an integral part of the formulation of an injection and may be considered a component, for there is no container that is totally inert, or does not in some way affect the liquid it contains, particularly if the liquid is aqueous. Therefore, the selection of a container for a particular injection must be based on a consideration of the composition of the container, as well as of the solution, and the treatment to which it will be subjected. Adsorption of the peptide to the glass surface of the vial can also be minimized, if necessary, by use of borosilicate glass, for example, Wheaton Type I borosilicate glass #33 (Wheaton Type I-33) or its equivalent (Wheaton Glass Co.). Other vendors of similar borosilicate glass vials and cartridges acceptable for manufacture include Kimbel Glass Co., West Co., Bünder Glas GMBH and Forma Vitrum. The biological and chemical properties of the compound may be stabilized by formulation and lyophilization in a Wheaton Type I-33 borosilicate serum vial to a final concentration of 0.1 mg/ml and 10 mg/ml of the compound in the presence of 5% mannitol, and 0.02% Tween 80.

[0312] For formulations to be delivered by injection, in order to permit introduction of a needle from a hypodermic syringe into a multiple-dose vial and provide for resealing as soon as the needle is withdrawn, the open end of each vial is preferably sealed with a rubber stopper closure held in place by an aluminum band.

[0313] Stoppers for glass vials, such as, West 4416/50, 4416/50 (Teflon faced) and 4406/40, Abbott 5139 or any equivalent stopper can be used as the closure for pharmaceutical for injection. For formulations comprising peptidic anti-obesity agents, these stoppers are compatible with the peptide as well as the other components of the formulation. The inventors have also discovered that these stoppers pass the stopper integrity test when tested using patient use patterns, e.g., the stopper can withstand at least about 100 injections. Alternatively, the peptide can be lyophilized in to vials, syringes or cartridges for subsequent reconstitution. Liquid formulations of the present invention can be filled into one or two chambered cartridges, or one or two chamber syringes.

[0314] Each of the components of the pharmaceutical formulation described above is known in the art and is described in Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Vol. 1, 2nd ed., Avis et al. Ed., Mercel Dekker, New York, N.Y. 1992, which is incorporated by reference in its entirety herein.

[0315] The manufacturing process for the above liquid formulations generally involves compounding, sterile filtration and filling steps. The compounding procedure involves dissolution of ingredients in a specific order (preservative followed by stabilizer/tonicity agents, buffers and peptide) or dissolving at the same time.

[0316] Alternative formulations, e.g., non-parenteral, may not require sterilization. However, if sterilization is desired or necessary, any suitable sterilization process can be used in developing the peptide pharmaceutical formulation of the present invention. Typical sterilization processes include filtration, steam (moist heat), dry heat, gases (e.g., ethylene oxide, formaldehyde, chlorine dioxide, propylene oxide, beta-propiolacctone, ozone, chloropicrin, peracetic acid methyl bromide and the like), exposure to a radiation source, and aseptic handling. Filtration is the preferred method of sterilization for liquid formulations of the present invention. The sterile filtration involves filtration through 0.45 μm and 0.22 μm (1 or 2) which may be connected in series. After filtration, the solution is filled into appropriate vials or containers.

[0317] In certain embodiments, the anti-obesity agents are administered peripherally to the subjects. In some embodiments, the liquid pharmaceutical formulations of the present invention are intended for parenteral administration. Suitable routes of administration include intramuscular, intravenous, subcutaneous, intradermal, intraarticular, intrathecal and the like. In some embodiments, the subcutaneous route of administration is preferred. In certain embodiments, mucosal delivery is also preferred. These routes include, but are not limited to, oral, nasal, sublingual, pulmonary and buccal routes which may include administration of the peptide in liquid, semi-solid or solid form. For formulations comprising peptidic anti-obesity agents, administration via these routes requires substantially more peptide to obtain the desired biological effects due to decreased bioavailability compared to parenteral delivery. In addition, parenteral controlled release delivery can be achieved by forming polymeric microcapsules, matrices, solutions, implants and devices and administering them parenterally or by surgical means. Examples of controlled release formulations are described in U.S. Patent Nos. 6,368,630, 6,379,704, and 5,766,627, which are incorporated herein by reference. These dosage forms may have a lower bioavailability due to entrapment of some of the peptide in the polymer matrix or device. See e.g., U.S. Pat. Nos. 6,379,704, 6,379,703, and 6,296,842.

[0318] The compounds may be provided in dosage unit form containing an amount of the compound with or without insulin or glucose (or a source of glucose) that will be effective in one or multiple doses to control the effects of ghrelin. Therapeutically effective amounts of the

compounds for the treatment of ghrelin-associated diseases or disorders are those sufficient to treat, prevent, or ameliorate the physiological effects of undesirable levels of ghrelin.

[0319] As will be recognized by those in the field, an effective amount of the anti-obesity agents will vary with many factors including the age and weight of the patient, the patient's physical condition, the condition to be treated, and other factors. An effective amount of the anti-obesity agents will also vary with the particular combination administered. As described herein, administration of the agents in combination may allow for a reduced amount of any of the administered agents to be an effective amount.

[0320] However, typical doses may contain from a lower limit of about 1 μg, 5 μg, 10 μg, 50 μg to 100 μg to an upper limit of about 100 μg, 500 μg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg or 100 mg of the pharmaceutical compound per day. Also contemplated are other dose ranges such as 0.1 μg to 1 mg of the compound per dose. The doses per day may be delivered in discrete unit doses, provided continuously in a 24 hour period or any portion of that the 24 hours. The number of doses per day may be from 1 to about 4 per day, although it could be more. Continuous delivery can be in the form of continuous infusions. The terms "QID," "TID," "BID" and "QD" refer to administration 4, 3, 2 and 1 times per day, respectively. Exemplary doses and infusion rates include from 0.005 nmol/kg to about 20 nmol/kg per discrete dose or from about 0.01/pmol/kg/min to about 10 pmol/kg/min in a continuous infusion. These doses and infusions can be delivered by intravenous administration (i.v.) or subcutaneous administration (s.c.). Exemplary total dose/delivery of the pharmaceutical composition given i.v. may be about 2 μg to about 8 mg per day, whereas total dose/delivery of the pharmaceutical composition given s.c may be about 6 μg to about 6 mg per day.

[0321] Leptin and leptin derivatives may be administered, for example, at a daily dosage of from about 0.01 mg/kg to about 20 mg/kg, in some cases, from about 0.01 mg/kg to about 0.3 mg/kg. Administration may be by injection of a single dose or in divided doses.

[0322] Sibutramine may be administered, for example, at a daily dosage of from about 0.01 mg/kg to about 10 mg/kg, in some cases from about 0.01 mg/kg to about 1 mg/kg in a single dose or in divided doses 2 to 3 times per day, or in sustained release form. In some instances, sibutramine may be administered the single daily dose of 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg or 30 mg orally.

[0323] Rimonabant may be administered, for example, at a daily dosage of from about 0.01 mg/kg to about 8 mg/kg, in some instances from about 0.3 mg/kg to about 3 mg/kg of body weight in a single dose or in divided doses 2 to 3 times per day, or in sustained release form.

[0324] The following Examples are provided to illustrate, but not limit, the invention.

EXAMPLES

EXAMPLE 1

[0325] Diet-induced obesity (DIO) in the in the Sprague-Dawley rat is a valuable model for the study of obesity and regulation of energy homeostasis. These rats were developed from a line of (Crl:CD®(SD)BR) rats that are prone to become obese on a diet relatively high in fat and energy. See, for example, Levin (1994) *Am. J. Physiol.* 267:R527-R535, Levin *et al.* (1997) *Am. J. Physiol.* 273:R725-R730. DIO male rats were obtained from Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). The rats were housed individually in shoebox cages at 22 °C in a 12/12-hour light dark cycle. Rats were maintained *ad-libitum* on a moderately high fat diet (32% kcal from fat; Research Diets D1226B) for 6-7 weeks prior to drug treatment. At the end of the fattening period (prior to drug administration), the animals typically achieve a mean body weight of about 500 g.

[0326] The DIO animals were divided into four treatment groups. Each group was implanted with subcutaneous osmotic mini-pumps (DURECT Corp., Cupertino, CA) designed to deliver vehicle, leptin (500 μg/kg/day), amylin (100 μg/kg/day) or leptin (500 μg/kg/day) + amylin (100 μg/kg/day) for a 14 day period. As described herein, amylin acts on structures in the hindbrain involved in food intake and/or body weight modulation and leptin acts on structures in the hypothalamus involved in food intake and/or body weight modulation. Food intake and body weight were recorded daily. Body composition was measured prior to and after drug treatment using NMR (Echo Medical Systems, Houston, TX). Indirect calorimetry was used to measure changes in energy expenditure on days 4, 5 and 6 of drug treatment (Oxymax; Columbus Instruments, Columbus, OH). All data are represented as mean ± SEM. Analysis of variance (ANOVA) and post-hoc tests were used to test for group difference. A P-value <0.05 was considered significant. Statistical analysis and graphing were performed using PRISM® 4 for Windows (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). In some early studies, SYSTAT® for Windows (Systat Software, Inc., Point Richmond CA) was used for analysis.

[0327] Figs. 1 and 2 show the effects of amylin and leptin on cumulative food intake and total changes in body weight after 14 days of drug administration. Of particular interest is that (1) leptin, the forebrain acting agent, was ineffective on its own in this obesity model (no effect on either food intake or body weight), and (2) rats treated with the combination of amylin and leptin consumed significantly less food and lost significantly more weight relative to rats treated with either vehicle or amylin or leptin alone ($p<0.05$; different letters indicate that groups differed significantly from one another).

[0328] Similar effects were observed on body composition. Fig. 3 depicts changes in body fat produced by the treatments and Fig. 4 depicts changes in body protein produced by the treatments. Fat loss in animals treated with the combination of amylin+leptin was significantly greater than that in animals treated with either individual agent or vehicle ($p<0.05$). These changes in body fat were not accompanied by significant decreases in lean tissue ($p>0.05$; Fig. 4).

[0329] Fig. 5 depicts changes in energy expenditure during the dark cycle of the treatment groups. While drug (or diet)-induced reduction in food intake and body weight is often accompanied by a slowing of metabolic rate (Heat, kcal/h/kg), rats treated with the combination of leptin and amylin had a significantly higher metabolic rate during the dark cycle relative to the other groups ($p<0.05$). Thus, simultaneously targeting hindbrain and forebrain feeding centers with the amylin + leptin combination resulted in a significant and sustained reduction in food intake, body weight and body fat while increasing metabolic rate. In addition, the reductions in body weight and body fat were not accompanied by a reduction in lean tissue mass.

EXAMPLE 2

[0330] Another series of experiments were performed to further explore the synergistic effects of the combination of amylin and leptin on changes in body weight and body composition. In-bred DIO (Levin) rats were obtained from Charles Rivers Labs for these studies. These rats were developed by Barry Levin from a line of Crl:CD®(SD)BR rats that are prone to become obese on a diet relatively high in fat and energy. They were housed individually in shoebox cages at 22 C in a 12/12-hour light dark cycle. Rats were maintained *ad-libitum* on a moderately high fat diet (32% kcal from fat; Research Diets D1226B) for approximately 6 weeks prior to drug treatment and throughout the experiment with the exception of pair-fed controls (PF). PF rats were restricted to the intake of either the amylin-treated group. Prior to drug administration rats had typically attained a mean body weight of 500 g.

[0331] The animals were divided into treatment groups counter-balanced for body weight and were implanted with subcutaneous osmotic mini-pumps (Durect Corp., Cupertino, CA). Each rat was implanted with two mini-pumps containing drug or the appropriate vehicle. Rat amylin (AC0128; Lot#28) was dissolved in 50% DMSO in sterile water and murine leptin (Peprotech, catalog#450-31) was dissolved in sterile water. The pumps were designed to deliver vehicle, amylin at 100 μg/kg/day or murine leptin at 500 μg/kg/day for a 14 day period.

[0332] Each group was implanted with subcutaneous osmotic mini-pumps (DURECT Corp., Cupertino, CA) designed to deliver vehicle, leptin (500 μg/kg/day), amylin (100 μg/kg/day) or leptin (500 μg/kg/day) + amylin (100 μg/kg/day) for a 14 day period. Body weight and food intake were recorded daily. Body composition was measured prior to and after drug treatment using NMR (Echo Medical Systems, Houston, TX). For body composition measurements, rats were briefly placed (~1 min) in a well-ventilated plexiglass tube that was then inserted into a specialized rodent NMR machine. Rats were scanned prior to pump implantation and on the final day of the experiment. This enabled the calculation of changes in actual grams of fat and dry lean tissue (e.g., grams of body fat after treatment –grams of body fat at baseline = change in grams of body fat) and changes in % body composition for fat and dry lean tissue (e.g., % body fat after treatment -% body fat at baseline = change in % body fat).

[0333] The graph in Fig. 6A depicts vehicle-corrected changes in percent body weight of the treatment groups over the two weeks of treatment. In this experiment, leptin administration resulted in an overall 2% decrease in body weight and amylin administration resulted in an overall 6% decease in body weight. Notably, the percent decrease in body weight in response to administration of a combination of amylin and leptin was about 12%, an effect greater than the combined effect from the individual agents administered alone. Accordingly, amylin and leptin acted synergistically to reduce body weight. Figs. 6B and 6C depict changes in body fat and changes in body protein, respectively, produced after the two weeks of treatment. Again, the reduction in body fat as a result of the combination of agents is more than the combined reduction in body fat as a result of the individual agents. These changes in body fat were not accompanied decreases in body protein but rather by a gain in percent protein. These results support a metabolic effect of the combination of agents as well as a weight reducing effect.

[0334] Amylin is known to have an anorectic effect on a recipient. In order to examine the effect of amylin + leptin in the context of an anorectic effect of amylin, a pair-feeding experiment was performed. DIO rats and drug treatment groups were established as described above. DIO rats in the vehicle, amylin, and amylin + leptin treatment groups had *ad libitum*

access to food, while intake in the pair-fed leptin treatment was restricted to the amount consumed by the amylin-treated group. Body weight was recorded daily for the two weeks of treatment. As shown in Fig. 7, the amylin treatment group and the pair-fed, leptin treatment group both had approximately a 6% decrease in body weight relative to vehicle control. This result is consistent with the previous result of leptin having little or no effect on body weight in the DIO animals. The combination of amylin + leptin results in a decrease of about 12 % in body weight relative to vehicle control. Accordingly, the pair-fed experiment demonstrates that the combination of amylin + leptin reduces body weight over and above that conferred by caloric restriction.

EXAMPLE 3

[0335] As discussed herein, serum leptin levels in the majority of humans with obesity are high, and a state of leptin resistance is thought to exist in these individuals. Plasma leptin levels and leptin resistance were examined in normal Harlan Sprague-Dawley (HSD) and in DIO prone rats.

[0336] DIO prone and normal HSD rats were divided into three treatment groups. Two groups were implanted with subcutaneous osmotic mini-pumps (DURECT Corp., Cupertino, CA) designed to deliver vehicle or amylin (100 μg/kg/day) and the third group was pair-fed to the amount consumed by the amylin-treated group for a 14 day period. Serum leptin levels were determined by immunoassays using a commercial kit (Linco Research, Inc., St. Charles, MO). As shown in Fig. 8, the serum leptin level in the DIO prone animals is approximately three-times higher than that in the normal HSD animals. Thus, DIO prone rats are hyper-leptinemic. Both amylin treatment and caloric restriction to the amount of food eaten by the amylin-treated animals significantly reduced plasma leptin levels in both the DIO prone and the normal animals.

[0337] Normal, lean HSD rats were divided into two treatment groups. Each group was implanted with subcutaneous osmotic mini-pumps (DURECT Corp., Cupertino, CA) designed to deliver either vehicle or leptin (500 μg/kg/day) for a 14 day period and body weight was recorded weekly. As shown in Fig. 9, the ineffective dose of leptin (500 mg/kg/day) in DIO prone animals, elicited a significant and sustained reduction in body weight in normal HSD rats. The DIO prone animals described herein appear resistant to the weight reducing effect of leptin.

EXAMPLE 4

[0338] To demonstrate effects of the combination of amylin and a serotonergic/noradrenergic reuptake inhibitor on changes in body weight and body composition, DIO male rats were fattened and divided into four treatment groups, as described in Example 2. Rat amylin was dissolved in 50% DMSO in sterile water and sibutramine was dissolved in sterile water. Each group was implanted with subcutaneous osmotic mini-pumps designed to deliver vehicle, sibutramine (3 mg/kg/day) or amylin (100 μg/kg/day) for a 14 day period. Body weight and food intake were recorded daily. Body composition was measured prior to and after drug treatment using NMR (Echo Medical Systems, Houston, TX). For body composition measurements, rats were briefly placed (~1 min) in a well-ventilated plexiglass tube that was then inserted into a specialized rodent NMR machine. Rats were scanned prior to pump implantation and on the final day of the experiment. This enabled the calculation of changes in actual grams of fat and dry lean tissue (e.g., grams of body fat after treatment –grams of body fat at baseline = change in grams of body fat) and changes in % body composition for fat and dry lean tissue (e.g., % body fat after treatment -% body fat at baseline = change in % body fat).

[0339] The graph in Fig. 10A depicts vehicle-corrected changes in percent body weight of the treatment groups over the two weeks of treatment. Sibutramine administration alone and amylin administration alone resulted in about a 6% decease in body weight. The percent decrease in body weight in response to administration of a combination of amylin and sibutramine was about 12%. Figs. 10B and 10C depict changes in body fat and changes in body protein, respectively, produced after the two weeks of treatment. Fat mass loss was evident with the treatment of either amylin alone or sibutramine alone, and a synergistic effect was obtained when both amylin and sibutramine were administered in combination (Fig. 10B). Administration of amylin alone resulted in an increase in lean (protein) mass. Lean (protein) mass was relatively unchanged when sibutramine was administered alone or in combination with amylin (Fig. 10C). These results support a metabolic effect of the combination of agents as well as a weight reducing effect.

[0340] The combination of amylin and catecholaminergic agonist, phentermine, were also tested for effects on changes in body weight and body composition. Phentermine is classically referred to as a catecholaminergic agonist as it actually hits NA/5-HT receptors. DIO male rats were fattened and divided into four treatment groups, as described above. Each group was implanted with subcutaneous osmotic mini-pumps and/or inserted with an oral gavage, designed to deliver vehicle, phentermine (10 mg/kg/day), amylin (100 μg/kg/day) or phentermine (10

mg/kg/day) + amylin (100 μg/kg/day) for a 14 day period. The mini-pump contained either vehicle (50% DMSO in water) or amylin while the oral gavage administered either sterile water or phentermine. Body weight was recorded daily and body composition was measured prior to and after drug treatment using NMR.

[0341] The graph in Fig. 11A depicts vehicle-corrected changes in percent body weight of the treatment groups over the two weeks of treatment. Phentermine administration alone resulted in about a 5 % decrease in body weight and amylin administration alone resulted in about a 7 % decease in body weight. The percent decrease in body weight in response to administration of a combination of amylin and phentermine was about 12%. Figs. 11B and 11C depict changes in body fat and changes in body protein, respectively, produced after the two weeks of treatment. A modest amount of fat mass loss was evident with the treatment of phentermine alone and a greater amount of fat mass loss was evident with the treatment of amylin alone. When amylin and phentermine were administered in combination, a synergistic effect was obtained (Fig. 11B). Lean (protein) mass was unchanged or tended to be lost when phentermine was administered alone. Administration of amylin alone preserved lean (protein) mass and the combination of amylin and phentermine tended to have the greatest increase in lean (protein) mass, even while the animals underwent about 12% loss in body weight (Fig. 11C). These results support a metabolic effect of the combination of agents as well as a weight reducing effect.

EXAMPLE 5

[0342] To demonstrate effects of the combination of amylin and a CB-1 antagonist on changes in body weight and body composition, in-bred DIO (Levin) rats were obtained from Charles Rivers Labs. These rats were developed by Barry Levin from a line of Crl:CD®(SD)BR rats that are prone to become obese on a diet relatively high in fat and energy. They were housed individually in shoebox cages at 22 C in a 12/12-hour light dark cycle. Rats were maintained *ad-libitum* on a moderately high fat diet (32% kcal from fat; Research Diets D1226B) for approximately 6 weeks prior to drug treatment and throughout the experiment. Prior to drug administration rats had typically attained a mean body weight of 500 g. Rats were habituated to oral gavage for 1 week prior to treatment. Rimonabant was administered at a range of doses (0.1, 0.3, 1.0, 3.0. 10 mg/kg/day) by oral gavage. Amylin (dissolved in 50% DMSO sterile water) or vehicle was administered by mini-pump (100 μg/kg/day). Rimonabant was always delivered just prior to lights out. Food intake and body weight were measured at 1 and 2 weeks post-treatment. Body composition was measured prior to and after drug treatment using NMR (Echo Medical Systems, Houston, TX). For body composition measurements, rats were briefly

placed (~1 min) in a well-ventilated plexiglass tube that was then inserted into a specialized rodent NMR machine. Rats were scanned prior to pump implantation and on the final day of the experiment. This enabled the calculation of changes in actual grams of fat and dry lean tissue (e.g., grams of body fat after treatment –grams of body fat at baseline = change in grams of body fat) and changes in % body composition for fat and dry lean tissue (e.g., % body fat after treatment -% body fat at baseline = change in % body fat).

[0343] The graph in Fig. 12A depicts vehicle-corrected changes in percent body weight of the treatment groups over the two weeks of treatment. Rimonabant administration alone resulted in about a 4 % decrease in body weight and amylin administration alone resulted in about a 6% decease in body weight. The percent decrease in body weight in response to administration of a combination of amylin and rimonabant was about 11%. Figs. 12B and 12C depict changes in body fat and changes in body protein, respectively, produced after the two weeks of treatment. Fat mass loss was evident with the treatment of either amylin alone or rimonabant alone, and a synergistic effect was obtained when both amylin and rimonabant were administered in combination (Fig. 12B). Administration of amylin alone, rimonabant alone, and amylin + rimonabant in combination resulted in a relatively equivalent increase in lean (protein) mass (Fig. 12C). These results support a metabolic effect of the combination of agents as well as a weight reducing effect.

[0344] In another assay, the CB-1 antagonist rimonanbant (AC163720) was administered in combination with amylin. DIO prone rats were maintained *ad-libitum* on a moderately high fat diet (32% kcal from fat; Research Diets D1226B) for 6 weeks prior to drug treatment. At the end of the fattening period they typically have a mean body weight of 500 g. Rats were then divided into treatment groups and implanted with one subcutaneous mini-pump (Durect Corp) and inserted with an oral gavage. The mini-pump contained either vehicle (50% DMSO in water) or amylin (100 μg/kg/day) while the oral gavage administered either sterile water or a range of doses of rimonabant (AC163720) (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg/day). Change in body weight after 2 weeks is depicted in Fig. 13 and two of these combinations (circled) are highlighted in Figs. 14A and 14B in more detail.

EXAMPLE 6

[0345] To demonstrate effects of the combination of amylin and an exendin analog, ^{14}Leu-exendin-4: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID

NO:190), on changes in body weight and body composition, DIO male rats were fattened and divided into four treatment groups, as described above. Prior to drug administration rats had typically attained a mean body weight of 500 g Exendin-4 analog was administered by minipump at a range of doses (0.3,1, 3, 10, 30 μg/kg/day). Amylin (dissolved in 50% DMSO in water) or vehicle was administered by mini-pump (100 μg/kg/day). Body weight and food intake was recorded daily. Body composition was measured prior to and after drug treatment using NMR (Echo Medical Systems, Houston, TX). For body composition measurements, rats were briefly placed (~1 min) in a well-ventilated plexiglass tube that was then inserted into a specialized rodent NMR machine. Rats were scanned prior to pump implantation and on the final day of the experiment. This enabled the calculation of changes in actual grams of fat and dry lean tissue (e.g., grams of body fat after treatment –grams of body fat at baseline = change in grams of body fat) and changes in % body composition for fat and dry lean tissue (e.g., % body fat after treatment -% body fat at baseline = change in % body fat).

[0346] The graph in Fig. 15A depicts vehicle-corrected changes in percent body weight of the treatment groups over the two weeks of treatment. Exendin-4 analog administration alone and amylin administration alone each resulted in about a 6% decrease in body weight. The percent decrease in body weight in response to administration of a combination of amylin and Exendin-4 analog was about 12%. Figs. 15B and 15C depict changes in body fat and changes in body protein, respectively, produced after the two weeks of treatment. Fat mass loss was evident with the treatment of Exendin-4 analog alone. Administration of amylin alone and amylin + Exendin-4 analog in combination resulted in a relatively equivalent decrease in fat mass (Fig. 15B). Administration of amylin alone, Exendin-4 analog alone, and amylin + AC3174 in combination resulted in a relatively equivalent increase in lean (protein) mass (Fig. 15C). These results support a metabolic effect of the combination of agents as well as a weight reducing effect.

EXAMPLE 7

[0347] To demonstrate effects of the combination of amylin and PYY agonists on changes in body weight and body composition, DIO male rats were fattened and divided into four treatment groups, as described above. Each group was implanted with subcutaneous osmotic mini-pumps. designed to deliver vehicle, PYY(3-36) (1000 μg/kg/day), amylin (100 μg/kg/day) or PYY(3-36) (1000 μg/kg/day) + amylin (100 μg/kg/day) for a 14 day period. PYY(3-36) was administered by mini-pump at a range of doses (100, 200, 400, 800, 1000 μg/kg/day). Amylin 100 μg/kg/day (dissolved in 50% DMSO sterile water), PYY(3-36) (dissolved in 50% DMSO sterile water) or vehicle was administered by mini-pump. Food intake and body weight was recorded daily.

Body composition was measured prior to and after drug treatment using NMR (Echo Medical Systems, Houston, TX). For body composition measurements, rats were briefly placed (~1 min) in a well-ventilated plexiglass tube that was then inserted into a specialized rodent NMR machine. Rats were scanned prior to pump implantation and on the final day of the experiment. This enabled the calculation of changes in actual grams of fat and dry lean tissue (e.g., grams of body fat after treatment –grams of body fat at baseline = change in grams of body fat) and changes in % body composition for fat and dry lean tissue (e.g., % body fat after treatment -% body fat at baseline = change in % body fat).

[0348] The graph in Fig. 16A depicts vehicle-corrected changes in percent body weight of the treatment groups over the two weeks of treatment. PYY(3-36) administration alone resulted in about a 9% decrease in body weight and amylin administration alone resulted in about a 7% decrease in body weight. The percent decrease in body weight in response to administration of a combination of amylin and PYY(3-36) was about 15%. Figs. 16B and 16C depict changes in body fat and changes in body protein, respectively, produced after the two weeks of treatment. Increasing amount of fat mass loss was evident with the treatment of PYY(3-36) alone, amylin alone, and amylin + PYY(3-36) in combination (Fig. 16B). Administration of amylin alone and amylin + PYY(3-36) in combination resulted in an increase in lean (protein) mass (Fig. 16C). These results support a metabolic effect of the combination of agents as well as a weight reducing effect.

EXAMPLE 8

[0349] To evaluate *inter alia* the safety, tolerability and effect of the combination of an amylin agonist (pramlintide) and a leptin (metreleptin) on changes in body weight, a 24-week, randomized, double-blind, active-drug-controlled, multicenter study was conducted under USFDA approved protocols. Secondary objectives of the study were the determination of the pharmacokinetics of pramlintide and leptin, waist circumference, rate of change in body weight, and patient reported outcomes including for example without limitation perception of well-being related to weight change and mood. The study enrolled overweight and obese subjects with defined BMI (27 to 35 mg/m^2), with enrollment statistics as provided in Table 2. At the end of the 24-week study, pramlintide/metreleptin combination treatment reduced body weight on average 12.7%, significantly more than treatment with pramlintide alone (8.4 %, $p<0.001$). Subjects treated with pramlintide/metreleptin lost an average of 25 pounds from the start of the 24-week study compared with an average of 17 pounds for subjects treated with pramlintide alone. Furthermore, subject receiving pramlintide/metreleptin had continuous weight loss

through the end of the study compared to those treated with pramlintide alone, whose weight had stabilized towards the end of the 24-week study. Demographics of the subject population are provided in Table 3.

Table 2. Subject Disposition of 24-Week Study

	Leptin	Pramlintide	Leptin + Pramlintide	Non-randomized
Enrolled	27	56	56	38
Completed Study	19	37	38	0
Week 16 evaluable	19	38	36	0
Withdrew prior to completion (%)	29.6	33.9	32.1	100.0

Table 3. Subject Demographics for 24-week study

Enrolled (N=177)	Leptin	Pramlintide	Leptin + Pramlintide	Non-Randomized
Enrolled (n)	27	56	56	38
Sex (% female)	63	63	63	63
Race (C/B/A/H/O, %)	82/ 19/ 0/ 0/ 0	82/ 13/ 0/ 4/ 2	88/ 5/ 4/ 4/ 0	61/ 24/ 8/ 8/ 0
Age (y)	40.5 ± 8.1	38.3 ± 9.1	38.5 ± 8.4	37.9 ± 7.5
Height (cm)	171 ± 10	170 ± 9	171 ± 9	170 ± 12
Weight (kg)	93.8 ± 14.3	91.7 ± 11.1	93.9 ± 12.8	94.5 ± 16.0
BMI (kg/m2)	32.0 ± 2.1	31.5 ± 2.0	32.0 ± 2.1	32.5 ± 1.9
< 30 kg/m2 (%)	22	21	23	8
Total Excess Body Weight (kg)	21.0 ± 7.2	19.2 ± 6.3	20.8 ± 6.9	22.4 ± 7.4

[0350] In an initial lead-in phase, all subjects received dietary instructions and treatment with pramlintide at 180 mcg BID for two weeks, followed by pramlintide at 360 mcg BID for two weeks. Subjects who completed the 4-week lead-in period and who lost 2-8 percent body weight during this period were eligible to continue the study. The term "enrolled" (Table 2) refers to subjects (N=177) receiving at least one dose of pramlintide during the lead-in period. The term "non-randomized" refers to subjects not continuing in the study past the lead-in period. The term

"evaluable" refers to subjects who completed Visit 9 (Week 16) study procedures and adequately complied with the study protocol.

[0351] After the 4-week lead-in period, for the remaining 20 weeks of the study the subjects were randomized in a 2:2:1 ratio to one of three groups with BID treatment of 1) pramlintide 360 mcg/metreleptin 5 mg ("Leptin+Pramlintide"); 2) pramlintide 360 mcg/placebo ("Pramlintide"); or 3) metreleptin 5 mg/placebo ("Leptin").

[0352] Changes in the enrolled population over the 4-week lead-in period are provided in Table 4.

Table 4. Changes Over Lead-in Period for 24-Week Study

Enrolled (N=177)	Leptin	Pramlintide	Leptin + Pramlintide	Non-Randomized
Enrolled (n)	27	56	56	38
Mean Change in Body Weight (kg)	-3.97	-3.65	-4.01	n/a
% Weight Loss During Lead-in				
< 5%	78%	77%	71%	n/a
≥ 5%	22%	23%	29%	n/a
Endogenous Leptin Concentration (pg/mL)				
Enrollment (Week -4)	28.7 ± 15.8	25.2 ± 13.8	25.7 ± 15.2	28.5 ± 14.7
Baseline (Day 1)	22.8 ± 13.8	18.1 ± 12.3	19.5 ± 12.4	n/a

[0353] Dose selection and timing was informed by pharmacokinetic studies for example as provided in Fig. 17, which demonstrates the mean plasma concentration of metreleptin and pramlintide administered at 5 mg BID and 360 mcg BID, respectively, with administration within 15 min prior to breakfast and dinner.

[0354] The results of the 24-week study with respect to mean change in body weight from enrollment is provided in Fig. 18. The results of the 24-week study with respect to least squares mean change in body weight from enrollment is provided in Fig. 19. The results of the 24-week study with respect to median change in body weight from enrollment is provided in Fig. 20. The

results of the 24-week study with respect to mean change in body weight from baseline is provided in Fig. 21. The results of the 24-week study with respect to categorical change in body weight from enrollment to week 20 is provided in Fig. 22. Another representation of the results of the 24-week study with respect to categorical change in body weight from enrollment to week 20 is provided in Fig. 23, wherein weight loss stratification (e.g., ≥ 5%, 10%, 15%) is employed in separate panels of the figure. The results of rate of change in body weight for early rate (0-12 weeks) and late rate (12-20 weeks) is provided in Fig. 24. Fig. 24 demonstrates that while the weight reduction effects of metreleptin and pramlintide alone in the 24-week study approached a late rate of zero, the metreleptin+pramlintide combination still resulted in decreased weight toward the end of the 24-week study. The results of the 24-week study with respect to mean absolute change in body weight from enrollment by sex is provided in Fig. 25. The results of the 24-week study with respect to mean percentage change in body weight from enrollment by sex is provided in Fig. 26. The mean BMI for the female and male cohorts was 28.97 and 27.32, respectively. The results of the 24-week study with respect to mean absolute change in body weight from enrollment by BMI category is provided in Fig. 27. The results of the 24-week study with respect to mean percentage change in body weight from enrollment by BMI category is provided in Fig. 28. The results of the 24-week study with respect to mean absolute change in body weight from enrollment by initial weight loss is provided in Fig. 29. The results of the 24-week study with respect to mean percentage change in body weight from enrollment by initial weight loss is provided in Fig. 30. The results of the 24-week study with respect to mean percentage change in total excess body weight from enrollment is provided in Fig. 31. The term "ITT" refers to subjects randomized who received study mediation. The term "LOCF" in the context of subjects randomized who received study medication refers to "last observation carried forward." The results of the 24-week study with respect to mean change in waist circumference from enrollment is provided in Fig. 32 for evaluable subjects.

[0355] While the foregoing description discloses the present invention, with examples provided for the purpose of illustration, it will be understood that the practice of the present invention encompasses all of the usual variations, adaptations, or modifications as being within the scope of the claimed invention. Therefore, descriptions and examples should not be construed as limiting the scope of the invention, which is delineated by the appended claims.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of treating obesity in a subject comprising peripherally administering therapeutically effective amounts of at least two different anti-obesity agents,

wherein at least one anti-obesity agent is an amylin, an amylin analog, or an amylin agonist and at least one anti-obesity agent is a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist; and

wherein the subject reduces body weight by least 10%.

2. A method of reducing body weight in a subject comprising peripherally administering therapeutically effective amounts of at least two different anti-obesity agents,

wherein at least one anti-obesity agent is an amylin, an amylin analog, or an amylin agonist and at least one anti-obesity agent is a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist; and

wherein the anti-obesity agents are administered in amounts effective to reduce the body weight of the subject by at least 10%.

3. The method according to any one of claims 1 or 2 wherein the at least one anti-obesity amylin agent is an amylin agonist.

4. The method according to claim 3 wherein the amylin agonist comprises an amylin analog.

5. The method according to claim 4 wherein the amylin analog comprises pramlintide.

6. The method according to any one of claims 1 to 5 wherein the at least one anti-obesity leptin agent is a leptin agonist.

7. The method according to claims 6 wherein the leptin agonist comprises a leptin analog.

8. The method according to claim 7 wherein the leptin analog comprises mature human leptin.

9. The method according to claim 8 wherein the leptin analog comprises metreleptin.

10. The method according to any one of claims 1 to 9 wherein the effective amount of the amylin agent and the effective amount of the leptin agent comprises an amount such that a greater amount of weight loss is achieved when the amylin agent is administered in combination

with the leptin agent to said subject than the amount of weight loss achieved when either agent is administered alone.

11. The method of claim 10 wherein the two agents are administered at the same time.

12. The method of claim 11 wherein the two agents are mixed together.

13. The method according to any one of claims 1 to 12 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 90 to 400 micrograms twice daily.

14. The method according to any one of claims 1 to 13 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 150 to 375 micrograms twice daily.

15. The method according to any one of claims 1 to 14 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 180 to 360 micrograms twice daily.

16. The method according to any one of claims 1 to 15 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 360 micrograms twice daily.

17. The method according to any one of claims 1 to 16 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 180 micrograms twice daily.

18. The method according to any one of claims 1 to 17 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.0 to 6.0 milligrams twice daily.

19. The method according to any one of claims 1 to 18 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.25 to 5.0 milligrams twice daily.

20. The method according to any one of claims 1 to 19 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 2.0 to 3.0 milligrams twice daily.

21. The method according to any one of claims 1 to 20 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.25 milligrams twice daily

22. The method according to any one of claims 1 to 21 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 2.5 milligrams twice daily.

23. The method according to any one of claims 1 to 12 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 90 to 400 micrograms twice daily and the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.0 to 6.0 milligrams twice daily.

24. The method according to any one of claims 1 to 12 wherein the amylin analog or amylin agonist is administered at 180 to 360 micrograms twice daily and the leptin, leptin analog or leptin agonist is administered at 1.25 to 2.5 milligrams twice daily or 1.25 to 5.0 milligrams twice daily.

25. The method according to any one of claims 1 to 24 wherein the two agents are administered at the same time.

26. The method of any one of claims 1 to 25 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist is a dry formulation and the amylin, amylin analog or amylin agonist is a liquid formulation.

27. The method of claim 26 wherein the leptin, leptin analog or leptin agonist dry formulation is reconstituted with the amylin, amylin analog or amylin agonist liquid formulation.

28. The method of any one of claims 26 and 27 whererin the dry formulation is a lyophilized formulation.

29. The method of any one of claims 1 to 28 wherein the amylin and leptin agents are formulated separately but packaged together.

30. The method of any one of claims 1 to 29 wherein the amylin and leptin agents are in separate chambered cartridges.

31. The method of any one of claims 1 to 30 wherein the amylin and leptin agents are in separate chambers of a chambered syringe prior to reconsitution of the leptin agent.

32. The method according to any one of claims 1 to 31 further comprising at least one of an anti-obesity agent selected from the group consisting of a NPY1 receptor antagonist, an NPY5 receptor antagonist, an NPY2 receptor agonist, an NPY4 receptor agonist, a CNTF, a CNTF agonist/modulator, a CNTF derivative, a MCH1R antagonist, a MCH2R antagonist, a melanocortin 4 agonist, a MC4 receptor agonist, a cannabinoid receptor (CB-1) antagonist/inverse agonist, a ghrelin antagonist, a 5HT2c agonist, a serotonin reuptake inhibitor, a serotonin transport inhibitor, an exendin, an exendin derivative, an exendin agonist, a GLP-1, a GLP-1 analog, a GLP-1 agonist, a DPP-IV inhibitor, an opioid antagonist, an orexin antagonist, a metabotropic glutamate subtype 5 receptor antagonist, a histamine 3 antagonist/inverse agonist, topiramate, a CCK, a CCK analog, a CCK agonist and a PYY(3-36), a PYY(3-36) analog, and a PYY(3-36) agonist.

33. The method according to claim 32 wherein the further at least one anti-obesity agent is phentermine, rimonabant, sibutramine or topiramate.

34. The method according to any one of claims 1 to 33 wherein the subject reduces body fat mass.

35. The method according to any one of claims 1 to 34, wherein the subject has at least one condition selected from the group consisting of obesity, an obesity-related disorder, an obesity related disease, being overweight, an obesity-related condition, diabetes, insulin-resistance syndrome, lypodystrpohy, nonalcoholic steatohepatitis, a cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, and metabolic syndrome.

36. The method according to any one of claims 1 to 35 wherein the BMI is greater than 25.

37. The method according to any one of claims 1 to 36 wherein the BMI is 25 to 35.

38. The method according to any one of claims 1 to 37, wherein the BMI is 25 to 40.

39. The method according to any one of claims 1 to 38, wherein the BMI is 25 to 45.

40. The method according to any one of claims 1 to 39, wherein the BMI is 35 to 45.

41. The method according to any one of claims 1 to 40, wherein the BMI is reduced to less than 30.

42. The method according to any one of claims 1 to 41, wherein the BMI is reduced to less than 25.

43. The method according to any one of claims 1 to 42, wherein the BMI is reduced to normal.

44. The method according to any one of claims 1 to 43, wherein weight loss is achieved within 4 weeks of treatment.

45. The method according to any one of claims 1 to 44, wherein weight loss is achieved within 8 weeks of treatment.

46. The method according to any one of claims 1 to 45, wherein weight loss is achieved within 12 weeks of treatment.

47. The method according to any one of claims 1 to 46, wherein weight loss is achieved within 20 weeks of treatment.

48. The method according to any one of claims 1 to 47, wherein weight loss is achieved within 24 weeks of treatment.

49. The method according to any one of claims 1 to 48, wherein the subject is human.

50. The method according to any one of claims 1 to 49, wherein the subject is an obese human.

51. The method according to any one of claims 1 to 50, wherein the subject is a human adult female.

52. The method according to any one of claims 1 to 51, wherein the weight loss is reduced by at least 12%.

53. The method according to any one of claims 1 to 52, wherein the weight loss is reduced by at least 15%.

54. The method according to any one of claims 1 to 53, wherein the weight loss is reduced by at least 10% within 8 weeks of treatment.

55. The method according to any one of claims 1 to 54, wherein the weight loss is reduced by at least 10% within 12 weeks of treatment.

56. The method according to any one of claims 1 to 55, wherein the weight loss is reduced by at least 10% within 20 weeks of treatment.

57. The method according to any one of claims 1 to 56, wherein the weight loss is reduced by at least 15% within 40 weeks of treatment.

58. The method according to any one of claims 1 to 57, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered within two hours prior to a meal.

59. The method according to any one of claims 1 to 58, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered within one hour prior to a meal.

60. The method according to any one of claims 1 to 59, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered within 15 minutes prior to a meal.

61. The method according to any one of claims 1 to 60, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered prior to breakfast.

62. The method according to any one of claims 1 to 61, wherein the amylin agent and the leptin agent are adminstered prior to dinner.

63. The method according to any one of claims 1 to 62, wherein the effective amount of the amylin agent achieves a blood plasma concentration of 500 to 2000 pg/ml.

64. The method according to any one of claims 1 to 63 wherein the effective amount of the amylin agent achieves a blood plasma concentration of 750 to 1500 pg/ml.

65. The method according to any one of claims 1 to 64, wherein the effective amount of the amylin agent achieves a maximal blood plasma concentration of about 1500 pg/ml.

66. The method according to any one of claims 1 to 65, wherein the effective amount of the leptin agent achieves a blood plasma concentration of 20 to 100 pg/ml.

67. The method according to any one of claims 1 to 66, wherein the effective amount of the leptin agent achieves a blood plasma concentration of 25 to 90 pg/ml.

68. The method according to any one of claims 1 to 67, wherein the effective amount of the leptin agent achieves a blood plasma concentration of 25 to 90 pg/ml.

69. The method according to any one of claims 1 to 68, wherein the effective amount of the amylin agent achieves a blood plasma concentration of 500 to 2000 pg/ml and the effective amount of the leptin agent achieves a blood plasma concentration of 20 to 100 pg/ml.

70. The method of any one of claims 1 to 69, further comprising administering either the amylin or leptin agent alone to maintain or to continue the reduction in body weight.

71. A method of reducing body weight in a subject comprising, administering at least an amylin, an amylin agonist or an amylin analog in an amount and time effective to sensitize the subject in need thereof to leptin, and then administering a leptin, a leptin derivative or a leptin agonist to reduce the body weight of the subject by at least 10%.

72. A method of reducing body weight in a subject comprising, administering at least an amylin, an amylin agonist or an amylin analog and a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist to reduce the body weight of the subject by at least 10%, and then administering either an

amylin, an amylin agonist or an amylin analog or a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist alone.

73. A pharmaceutical composition for use in the method of any of the claims 1 to 72, wherein the composition comprises an effective amount of an amylin agonist and an effective amount of a leptin agonist.

74. A pharmaceutical composition for the treatment of obesity or for effecting weight loss in a subject in need thereof, wherein said composition comprises an effective amount of an amylin agonist and an effective amount of a leptin agonist according to any one of claims 1 to 73.

75. A pharmaceutical composition for the treatment of obesity or for effecting weight loss in a subject in need thereof, wherein the composition comprises an effective amount of an amylin agonist and an effective amount of a leptin agonist, and wherein the effective amount comprises an amount such that a greater amount of weight loss is achieved when the agents are administered in combination to said subject than the amount of weight loss achieved when either agent is administered alone.

76. The use of a composition comprising an amylin agonist and a leptin agonist in the manufacture of a medicament for the treament of obesity or for effecting weight loss, according to any one of claims 1 to 75.

AMENDED CLAIMS
received by the International Bureau on 17 October 2008 (17.10.2008)
CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of treating obesity in a human subject comprising peripherally administering therapeutically effective amounts of at least two different anti-obesity agents,

wherein at least one anti-obesity agent is an amylin, an amylin analog, or an amylin agonist and at least one anti-obesity agent is a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist;

wherein the serum leptin concentration of the subject is greater than 10 ng/mL prior to administration of the anti-obesity agents; and

wherein the subject reduces body weight by least 10%.

2. A method of reducing body weight in a human subject comprising peripherally administering therapeutically effective amounts of at least two different anti-obesity agents,

wherein at least one anti-obesity agent is an amylin, an amylin analog, or an amylin agonist and at least one anti-obesity agent is a leptin, a leptin derivative, or a leptin agonist;

wherein the serum leptin concentration of the subject is greater than 10 ng/mL prior to administration of the anti-obesity agents; and

wherein the anti-obesity agents are administered in amounts effective to reduce the body weight of the subject by at least 10%.

3. The method according to any one of claims 1 or 2 wherein the at least one anti-obesity amylin agent is an amylin agonist.

4. The method according to claim 3 wherein the amylin agonist comprises an amylin analog.

5. The method according to claim 4 wherein the amylin analog comprises pramlintide.

6. The method according to any one of claims 1 to 5 wherein the at least one anti-obesity leptin agent is a leptin agonist.

7. The method according to claims 6 wherein the leptin agonist comprises a leptin analog.

8. The method according to claim 7 wherein the leptin analog comprises mature human leptin.

9. The method according to claim 8 wherein the leptin analog comprises metreleptin.

10. The method according to any one of claims 1 to 9 wherein the effective amount of the amylin agent and the effective amount of the leptin agent comprises an amount such that a

Fig. 1

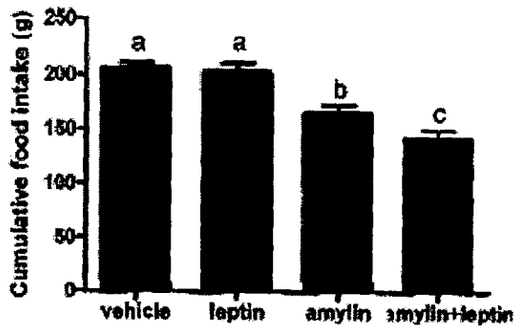


Fig. 2

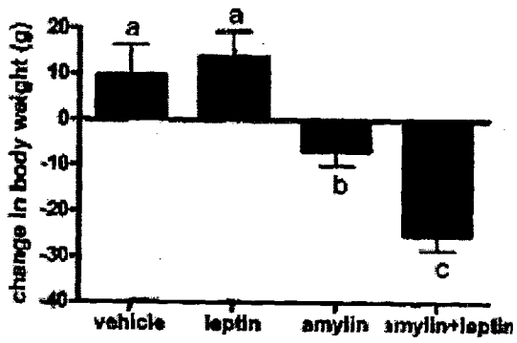


Fig. 3

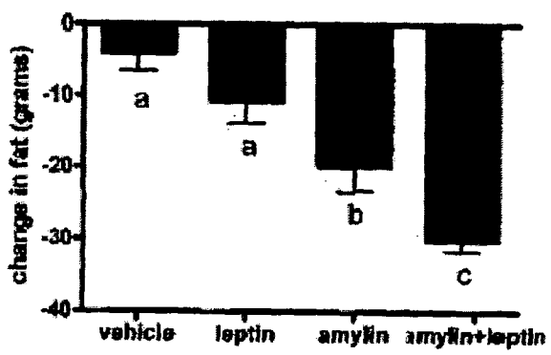


Fig. 4

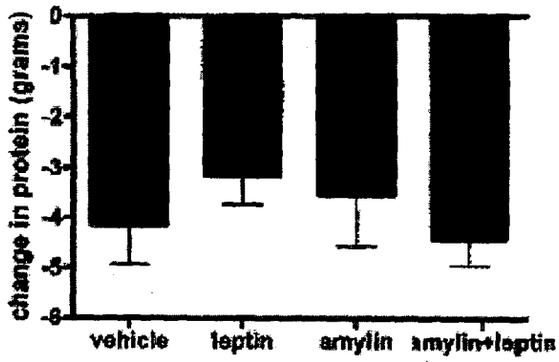

change in protein (grams)
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
vehicle
leptin
amylin
amylin+leptin

Fig. 5

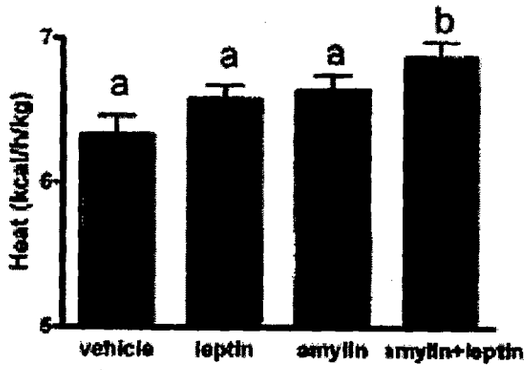

Heat (kcal/h/kg)
7
6
5
a
a
a
b
vehicle
leptin
amylin
amylin+leptin

Fig. 6A

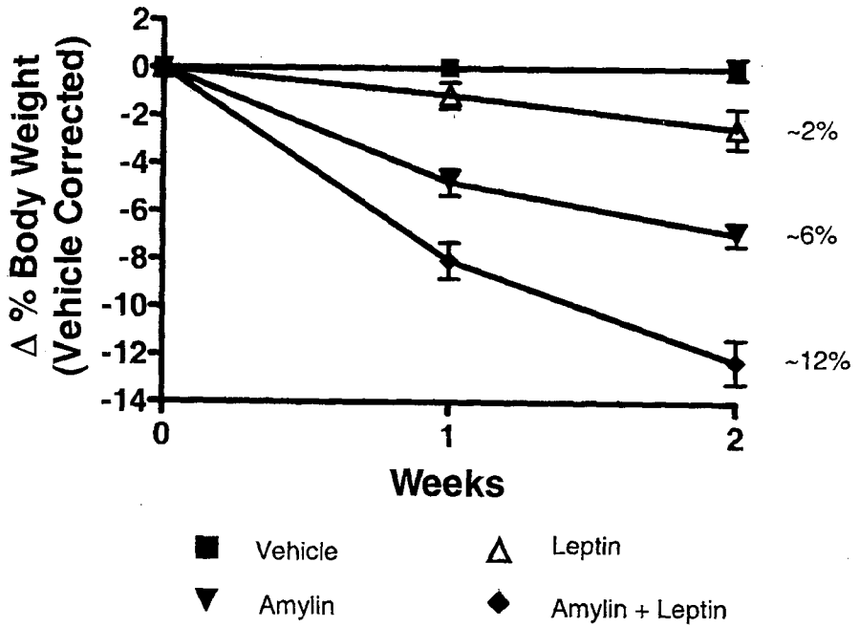


Fig. 6B

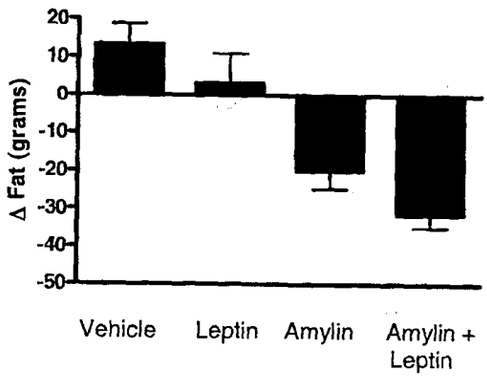


Fig. 6C

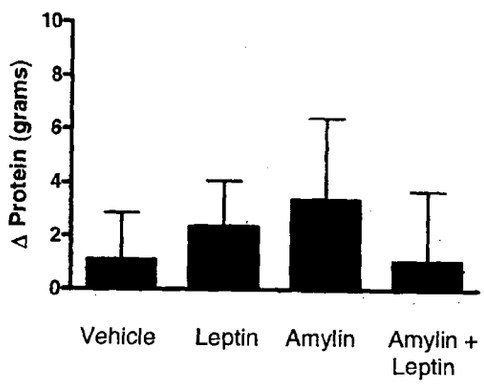


Fig. 7

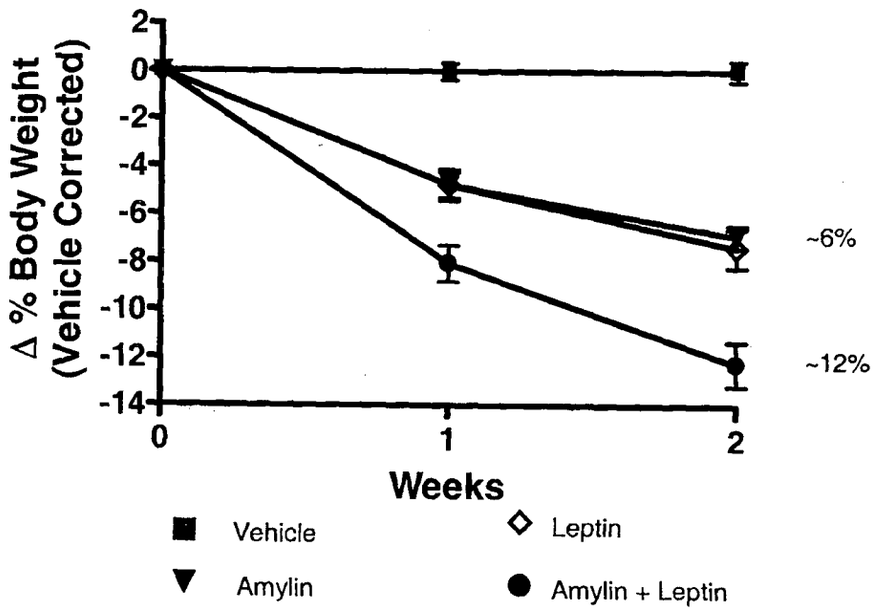

Δ % Body Weight (Vehicle Corrected)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
0
1
2
Weeks
~6%
~12%
Vehicle
Leptin
Amylin
Amylin + Leptin

Fig. 8

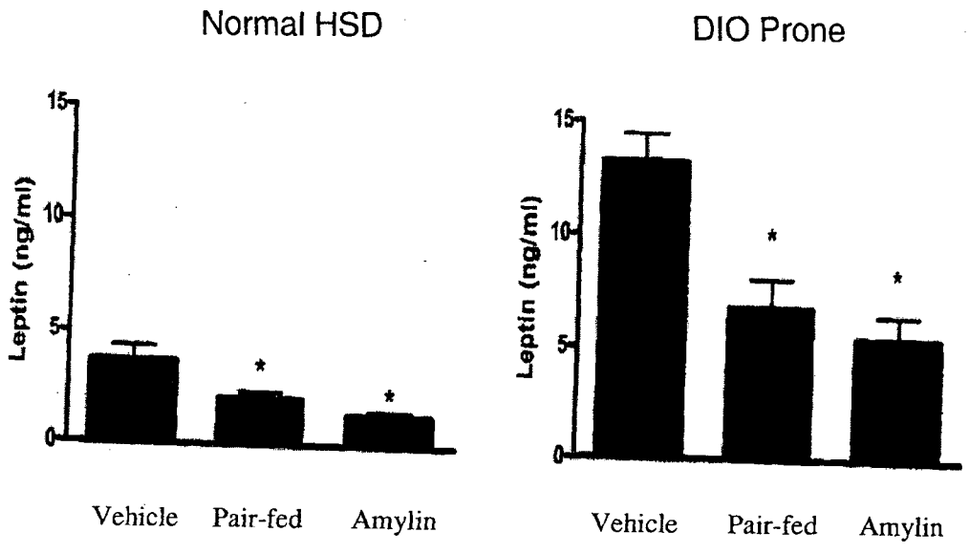
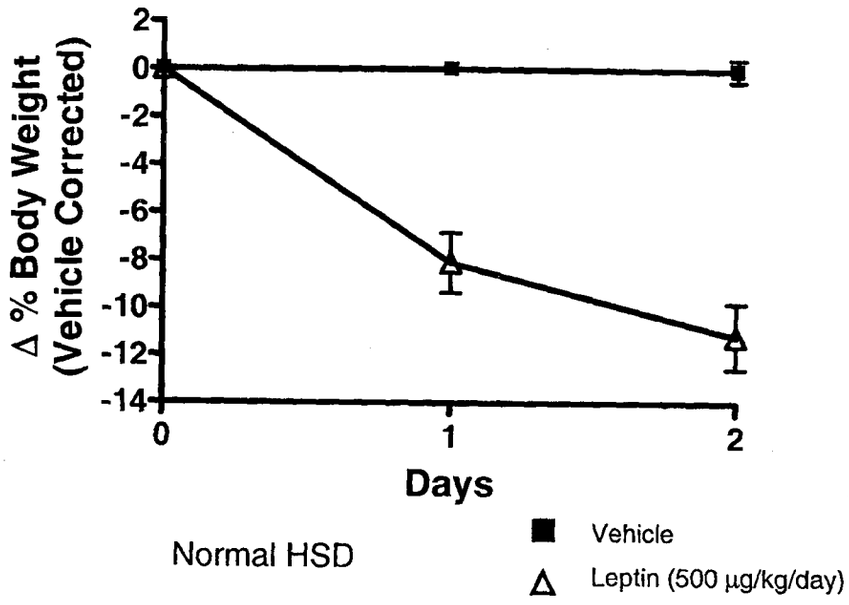
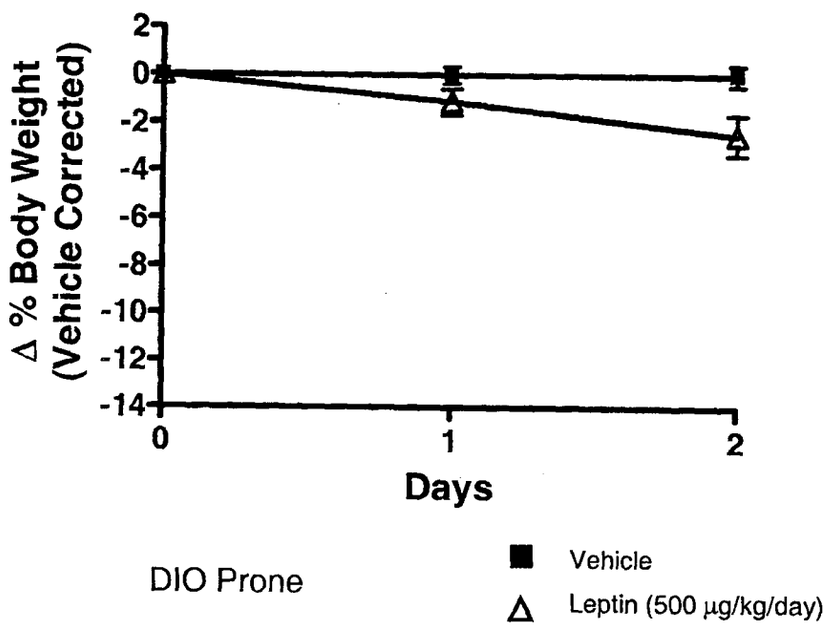

Normal HSD
DIO Prone
Leptin (ng/ml)
15
10
5
0
*
Vehicle
Pair-fed
Amylin

Fig. 9A



Normal HSD

Fig. 9B



DIO Prone

Fig. 10B

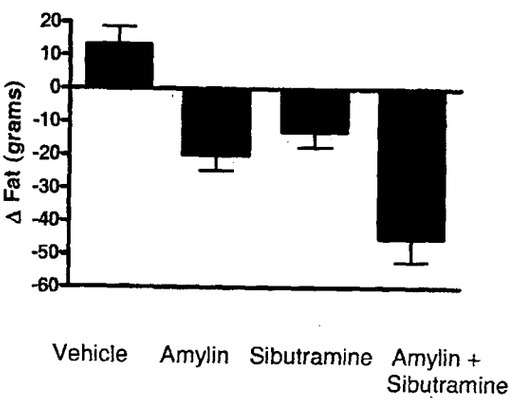


Fig. 10C

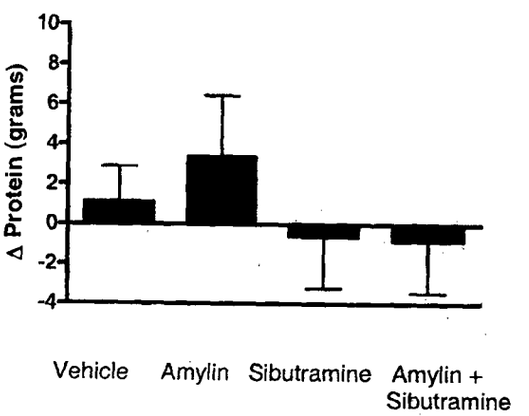


Fig. 11A

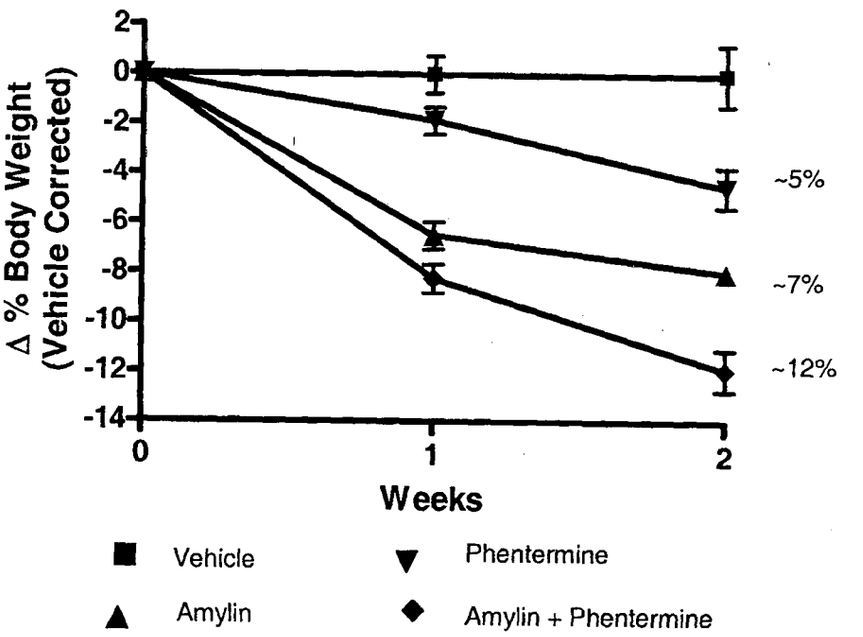


Fig. 11B

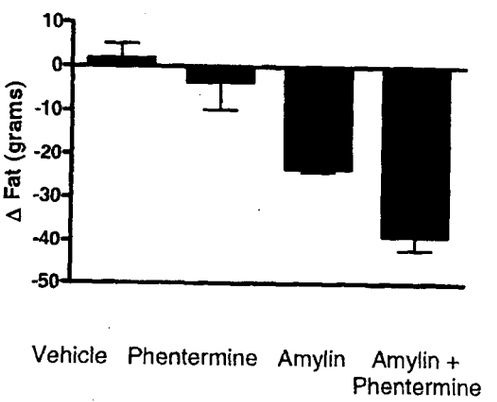


Fig. 11C

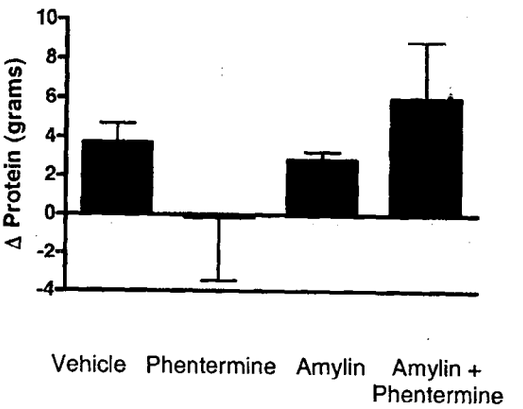


Fig. 12A

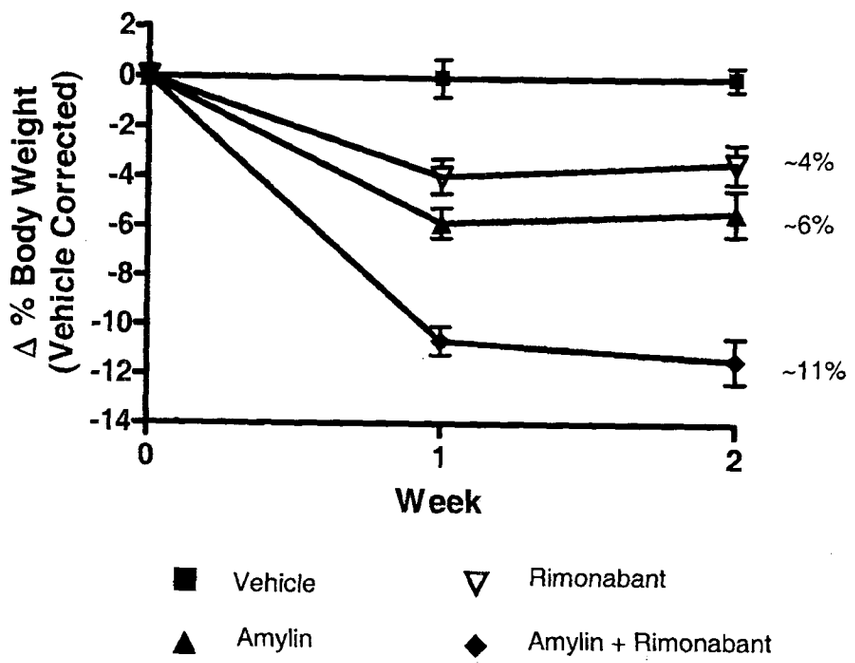


Fig. 12B

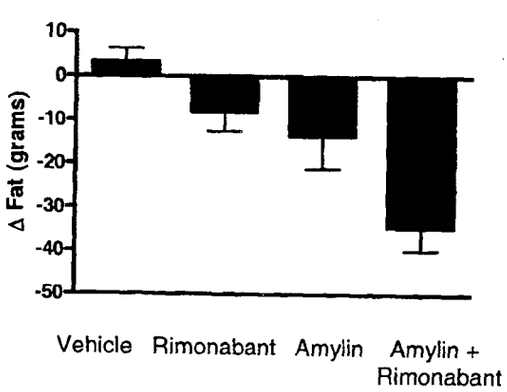


Fig. 12C

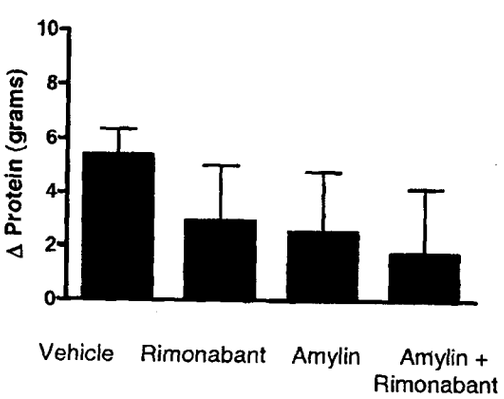


Fig. 13

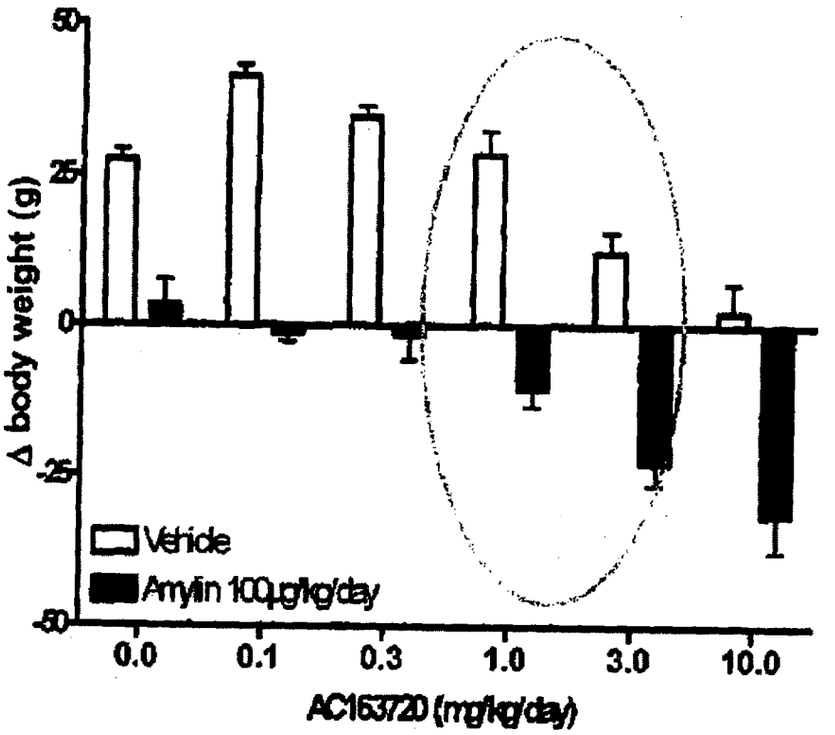

50
25
0
-25
-50
Δ body weight (g)
Vehicle
Amylin 100µg/kg/day
0.0
0.1
0.3
1.0
3.0
10.0
AC163720 (mg/kg/day)

Fig. 14A

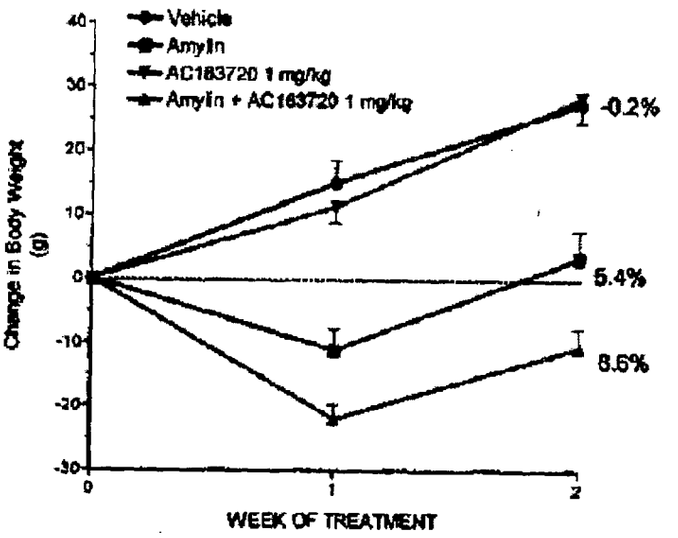


Fig. 14B

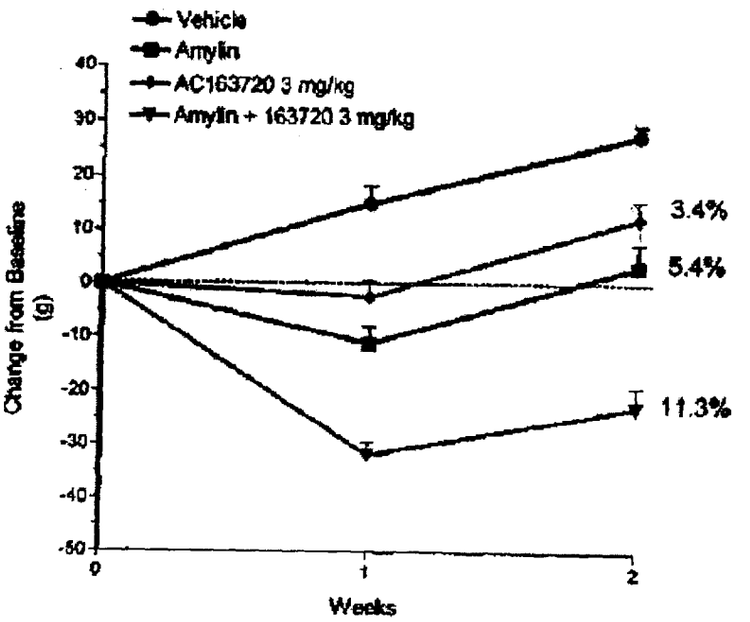


Fig. 15A

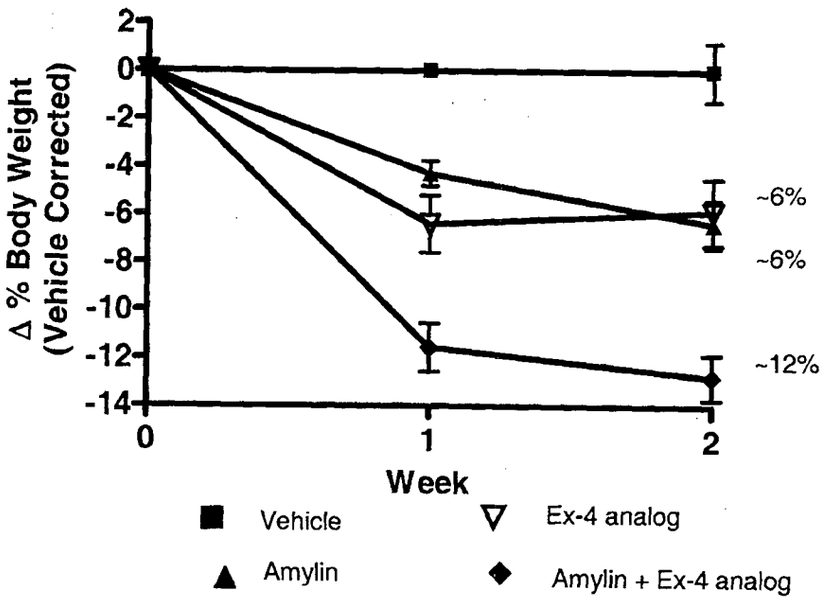


Fig. 15B

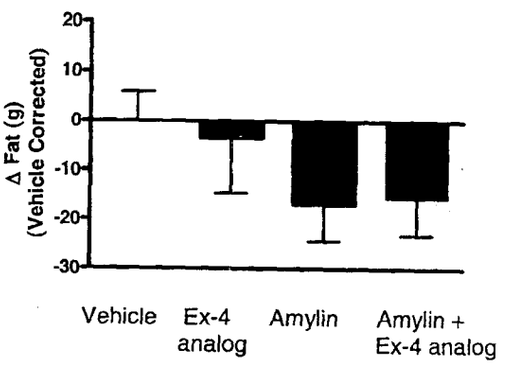


Fig. 15C

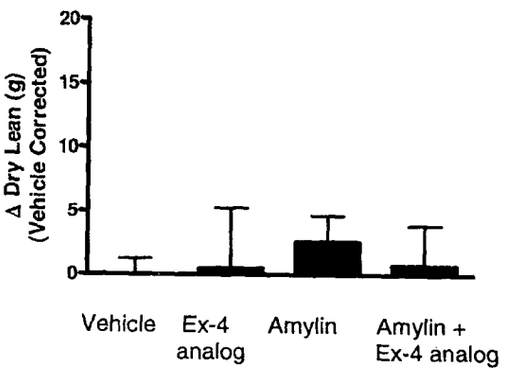


Fig. 16A

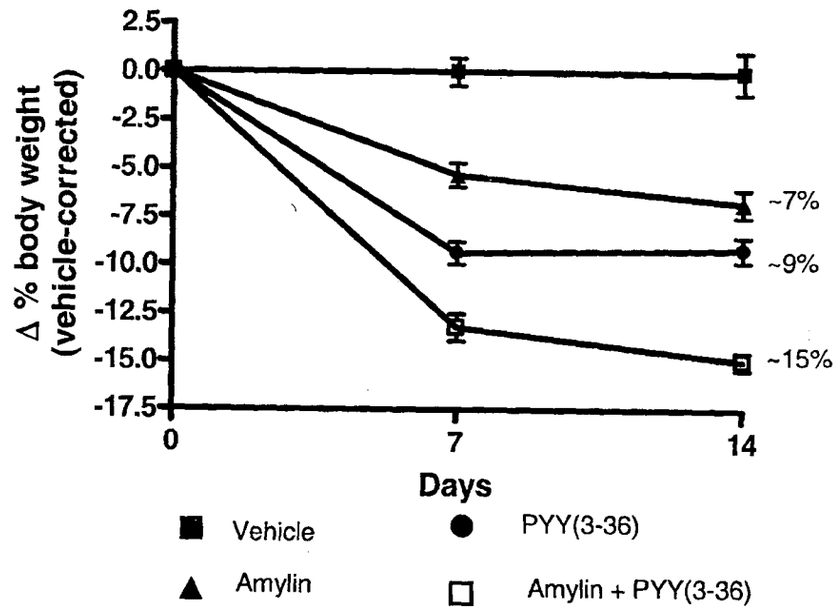


Fig. 16B

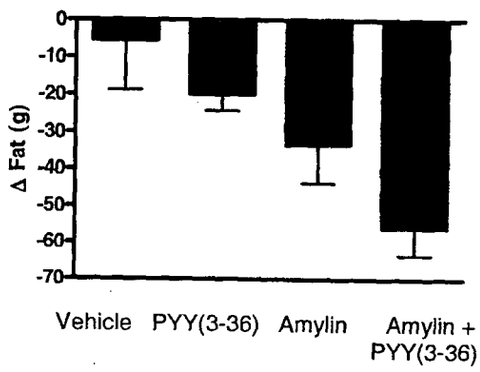


Fig. 16C

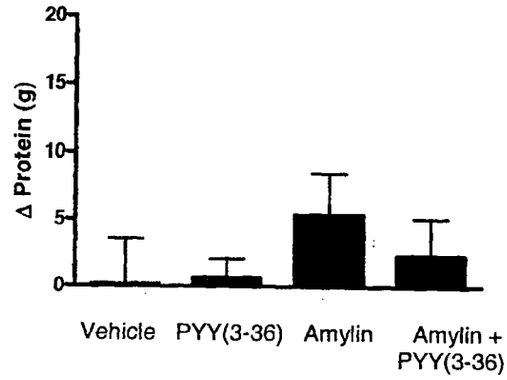


Fig. 17

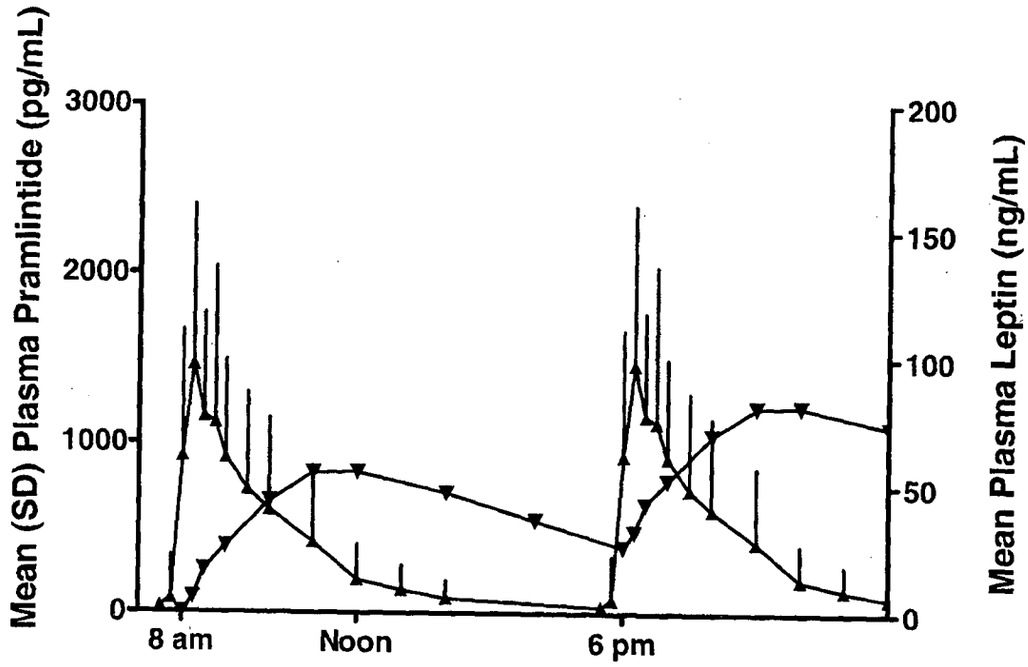

Mean (SD) Plasma Pramlintide (pg/mL)
3000
2000
1000
0
8 am
Noon
6 pm
200
150
100
50
0
Mean Plasma Leptin (ng/mL)

Fig. 18

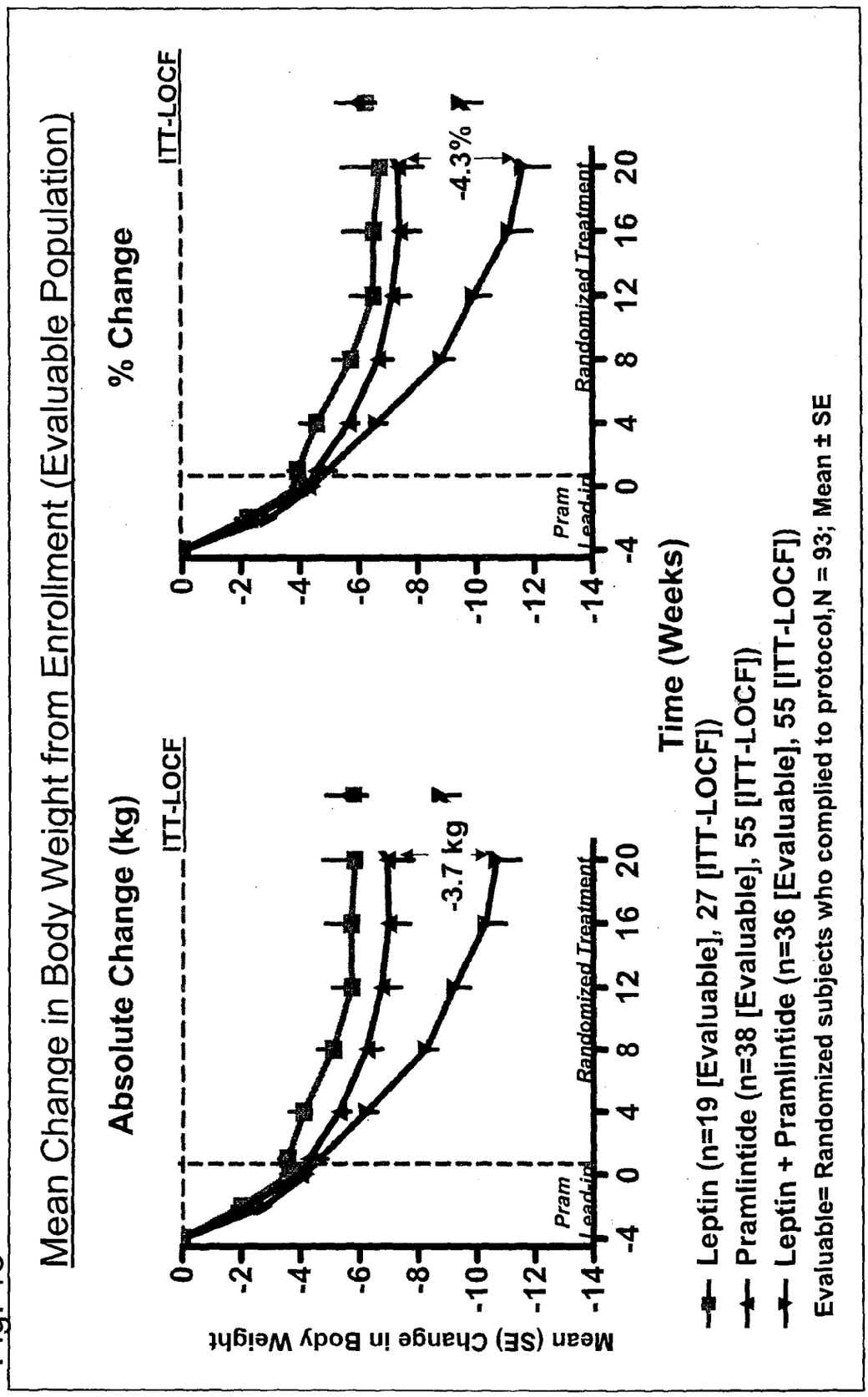

Mean Change in Body Weight from Enrollment (Evaluable Population)
Absolute Change (kg)
% Change
ITT-LOCF
ITT-LOCF
-3.7 kg
-4.3%
Pram Lead-in
Randomized Treatment
Pram Lead-in
Randomized Treatment
Mean (SE) Change in Body Weight
Time (Weeks)
Leptin (n=19 [Evaluable], 27 [ITT-LOCF])
Pramlintide (n=38 [Evaluable], 55 [ITT-LOCF])
Leptin + Pramlintide (n=36 [Evaluable], 55 [ITT-LOCF])
Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol; N = 93; Mean ± SE

Fig. 19

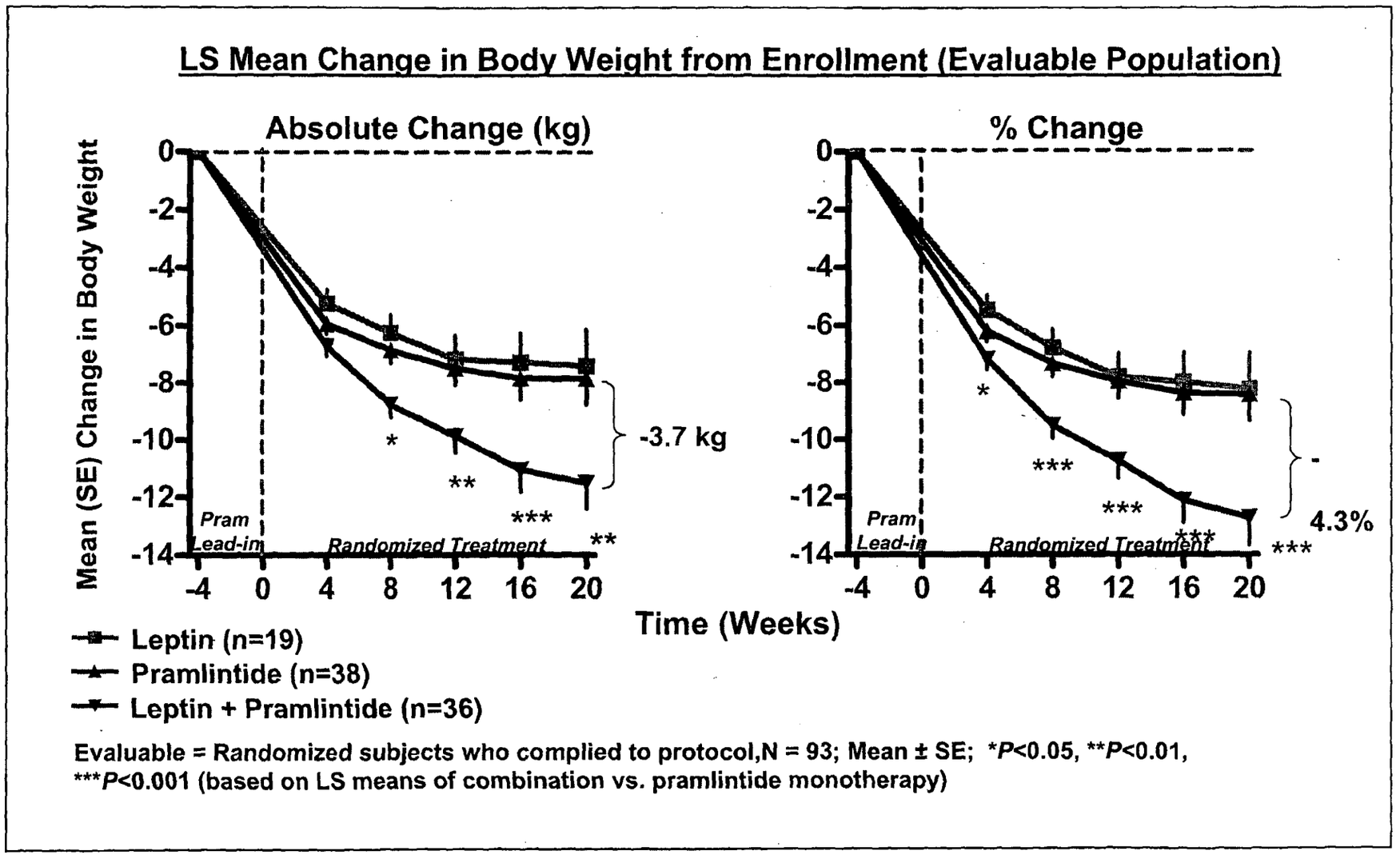
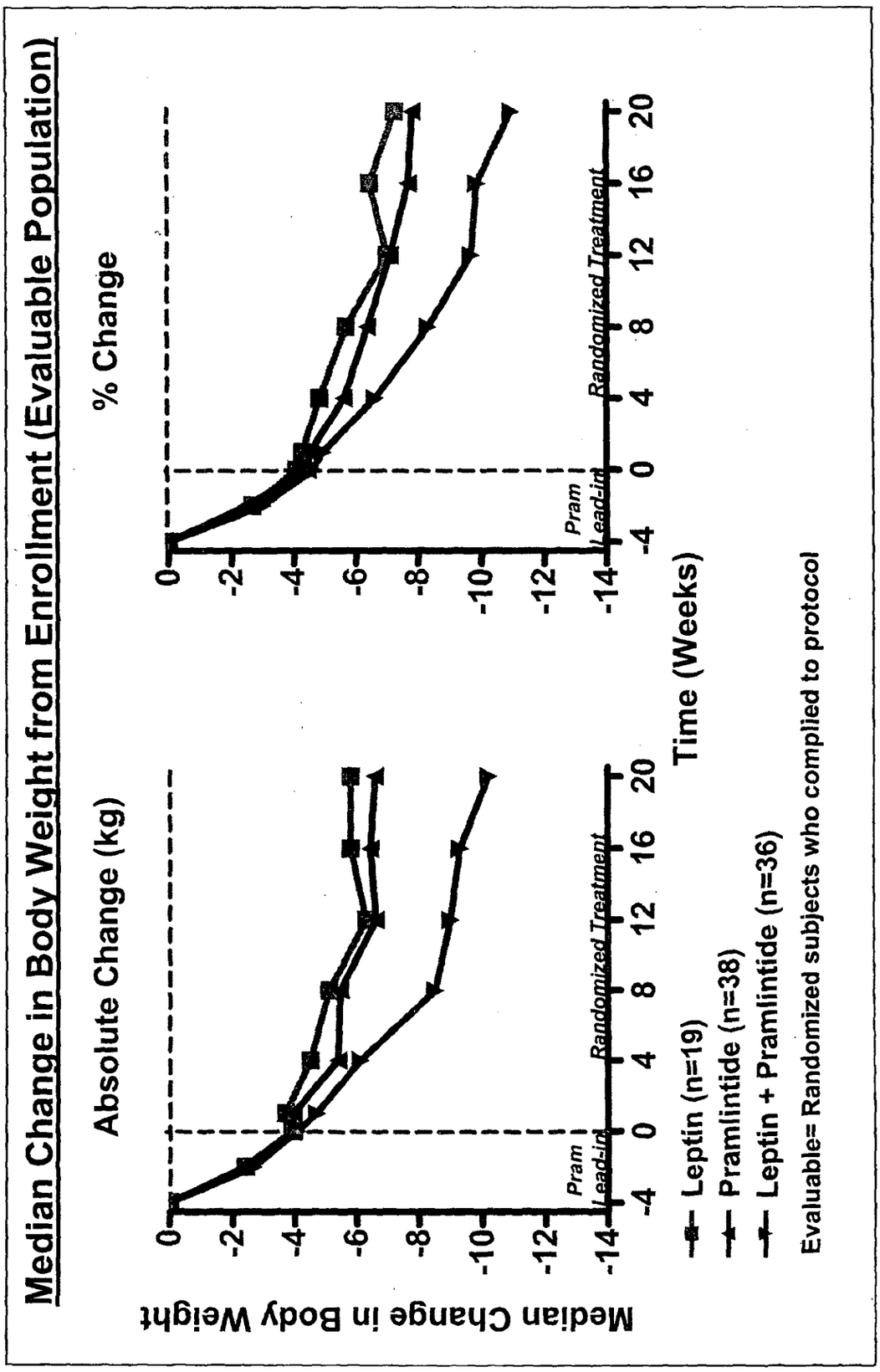

LS Mean Change in Body Weight from Enrollment (Evaluable Population)
Absolute Change (kg)
% Change
Mean (SE) Change in Body Weight
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-4
0
4
8
12
16
20
Pram Lead-in
Randomized Treatment
-3.7 kg
4.3%
*
**
***
Time (Weeks)
Leptin (n=19)
Pramlintide (n=38)
Leptin + Pramlintide (n=36)
Evaluable = Randomized subjects who complied to protocol,N = 93; Mean ± SE; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 (based on LS means of combination vs. pramlintide monotherapy)

Fig. 20


Median Change in Body Weight from Enrollment (Evaluable Population)
Absolute Change (kg)
% Change
Median Change in Body Weight
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
Pram Lead-in
Randomized Treatment
-4 0 4 8 12 16 20
Time (Weeks)
Leptin (n=19)
Pramlintide (n=38)
Leptin + Pramlintide (n=36)
Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol

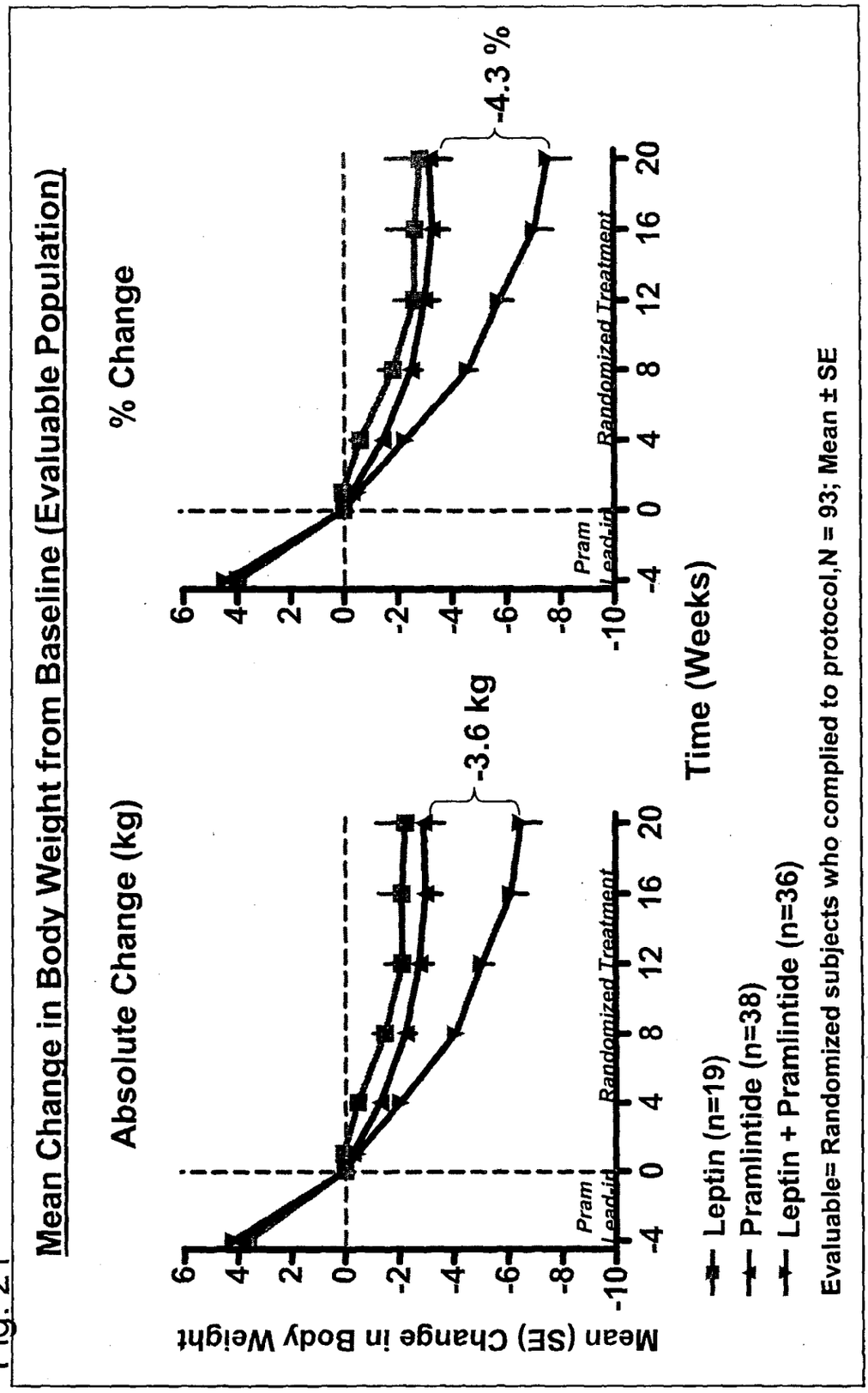

Mean Change in Body Weight from Baseline (Evaluable Population)
Absolute Change (kg)
% Change
-3.6 kg
-4.3 %
Mean (SE) Change in Body Weight
Time (Weeks)
Pram Lead-in
Randomized Treatment
Leptin (n=19)
Pramlintide (n=38)
Leptin + Pramlintide (n=36)
Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol,N = 93; Mean ± SE

Fig. 21

Fig. 22

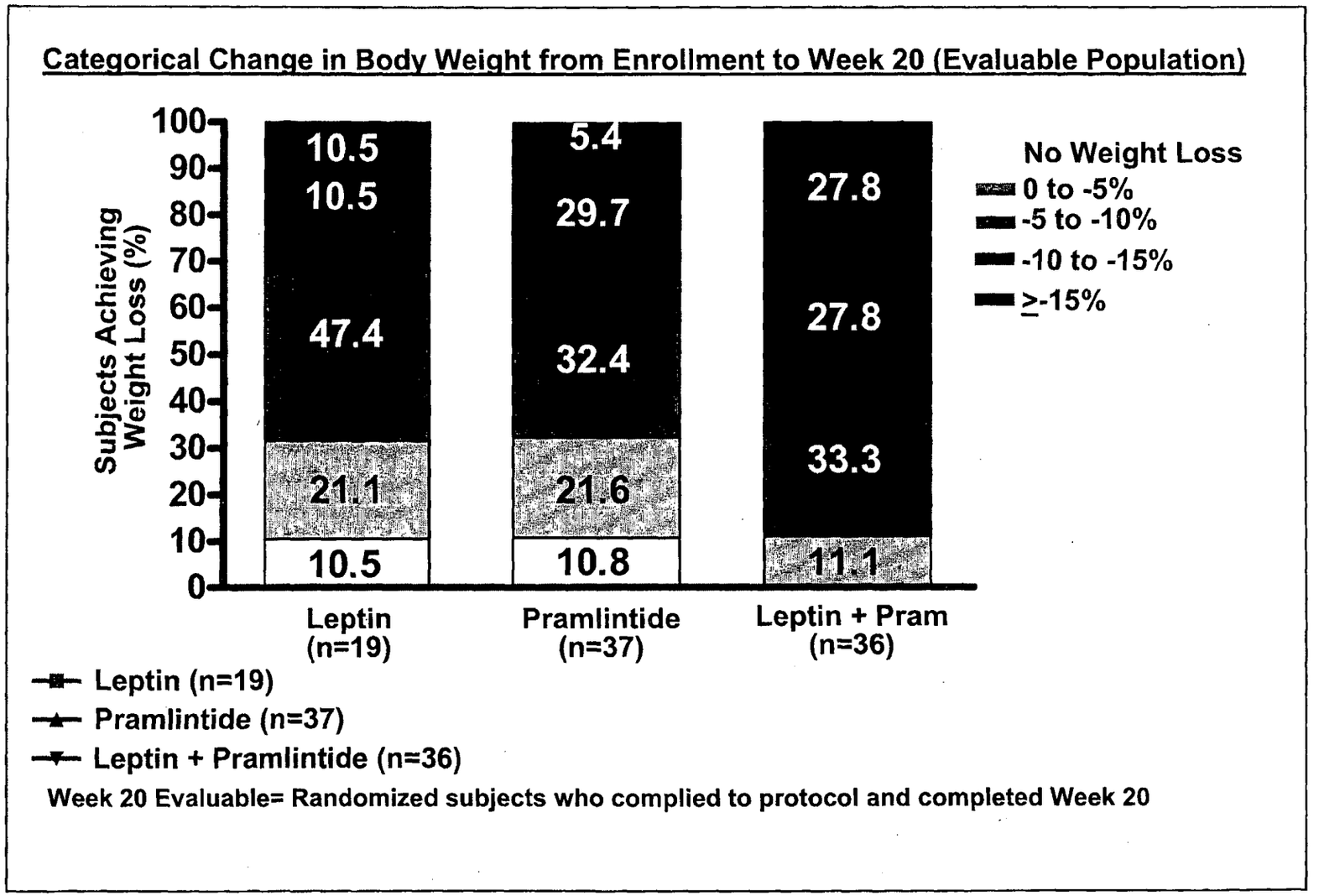

Categorical Change in Body Weight from Enrollment to Week 20 (Evaluable Population)
Subjects Achieving Weight Loss (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
10.5
10.5
47.4
21.1
10.5
5.4
29.7
32.4
21.6
10.8
27.8
27.8
33.3
11.1
No Weight Loss
0 to -5%
-5 to -10%
-10 to -15%
≥-15%
Leptin (n=19)
Pramlintide (n=37)
Leptin + Pram (n=36)
Leptin (n=19)
Pramlintide (n=37)
Leptin + Pramlintide (n=36)
Week 20 Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol and completed Week 20

Fig. 23

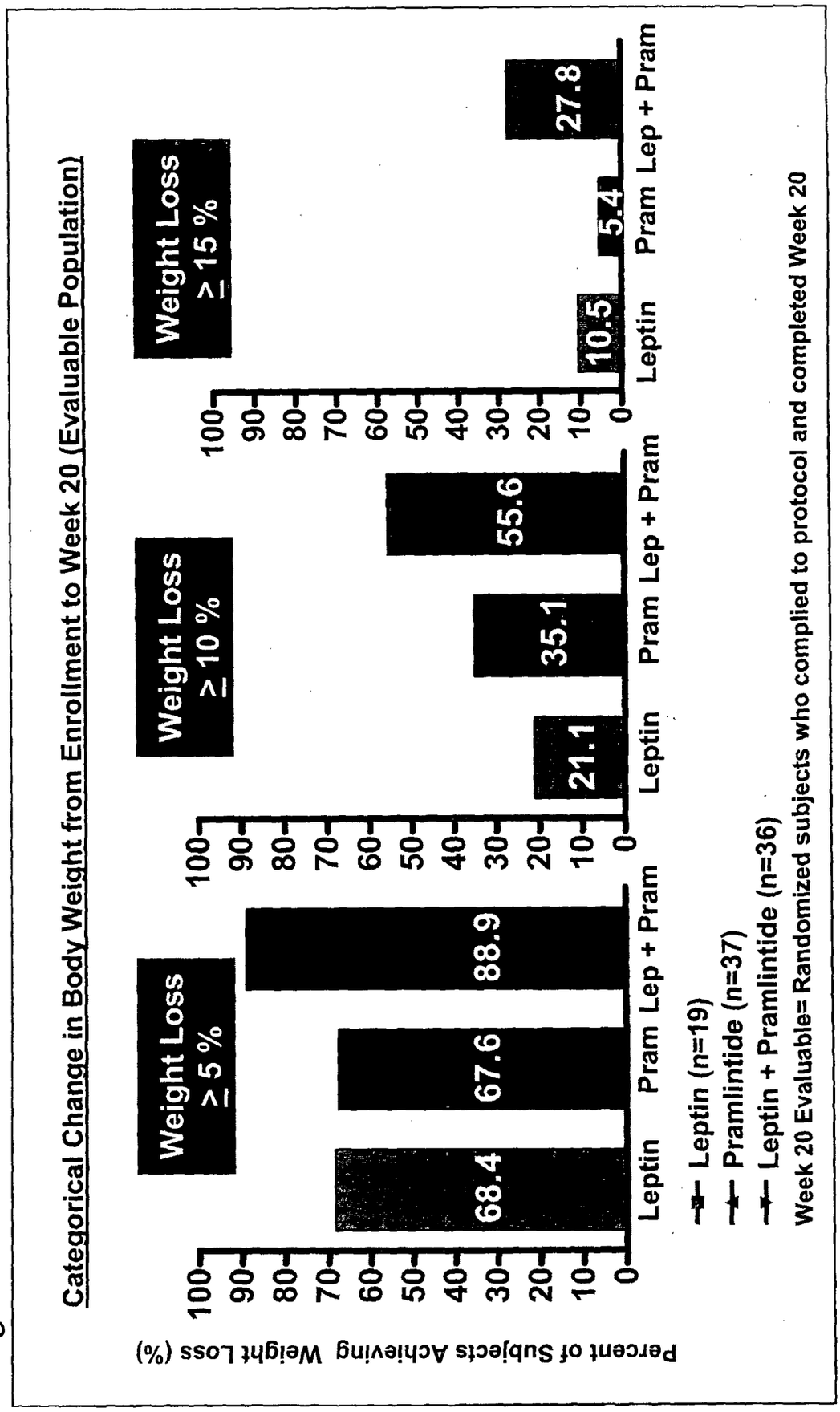
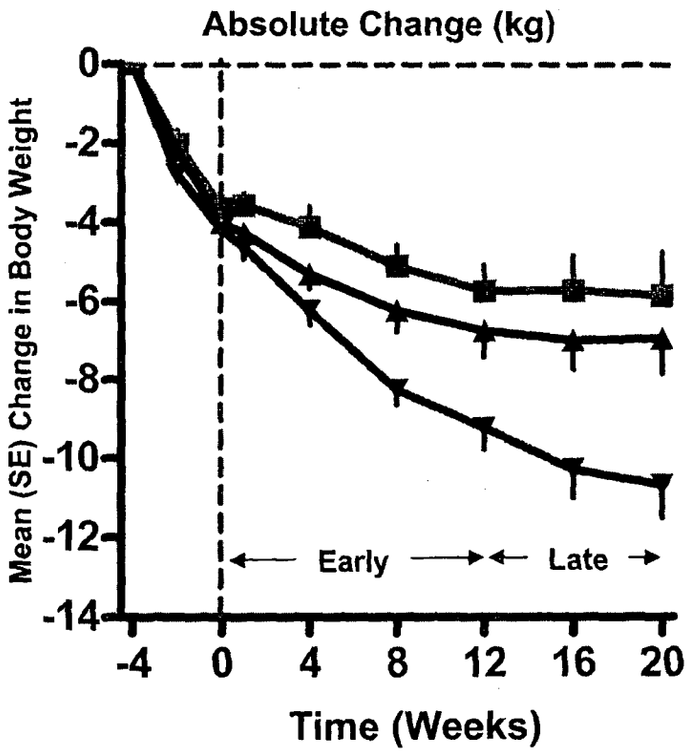

Categorical Change in Body Weight from Enrollment to Week 20 (Evaluable Population)
Percent of Subjects Achieving Weight Loss (%)
Weight Loss ≥ 5 %
Weight Loss ≥ 10 %
Weight Loss ≥ 15 %
68.4
67.6
88.9
21.1
35.1
55.6
10.5
5.4
27.8
Leptin
Pram Lep + Pram
Leptin
Pram Lep + Pram
Leptin
Pram Lep + Pram
Leptin (n=19)
Pramlintide (n=37)
Leptin + Pramlintide (n=36)
Week 20 Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol and completed Week 20

Fig. 24

Rate of Change in Body Weight: Early Rate (0-12 weeks) and Late Rate (12-20 weeks)



- Early and late rates of change between the combination arm and monotherapy arms are significantly different (p-value < 0.05)
- Late rate of change in the combination arm is significant (p-value = 0.0005)
- Late rate of change in monotherapy arms is not significant (p > 0.05)

Rate of Change (kg/ week)

	Early	Late
Leptin	-0.19 ± 0.05	-0.01 ± 0.08
Pramlintide	-0.23 ± 0.04	-0.02 ± 0.04
Leptin + Pramlintide	-0.44 ± 0.03	-0.18 ± 0.06

Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol,N = 93; Mean ± SE

14

Fig. 25

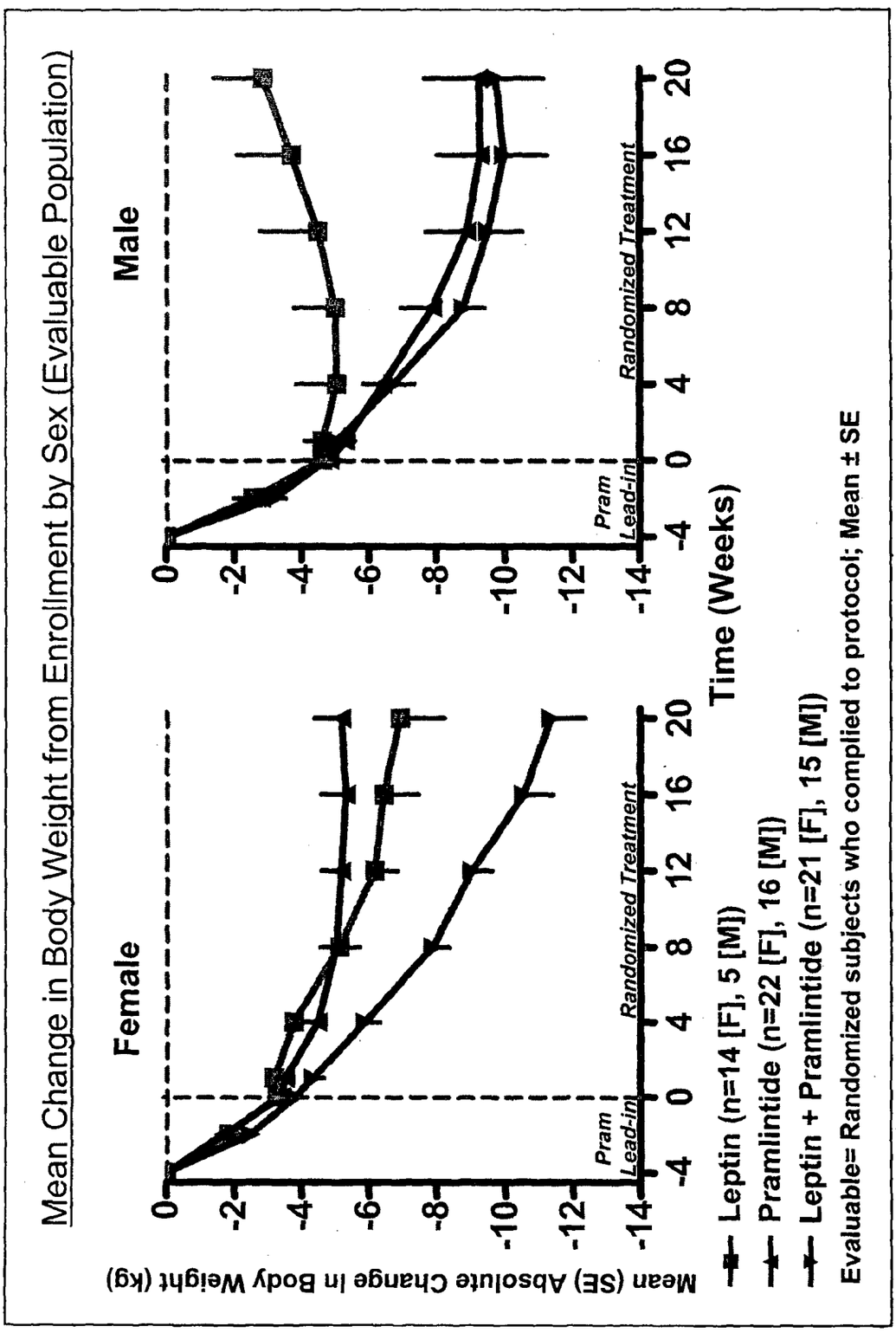

Mean Change in Body Weight from Enrollment by Sex (Evaluable Population)
Female
Male
Mean (SE) Absolute Change In Body Weight (kg)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
Pram Lead-in
Randomized Treatment
-4 0 4 8 12 16 20
Time (Weeks)
Leptin (n=14 [F], 5 [M])
Pramlintide (n=22 [F], 16 [M])
Leptin + Pramlintide (n=21 [F], 15 [M])
Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol; Mean ± SE

Fig. 26

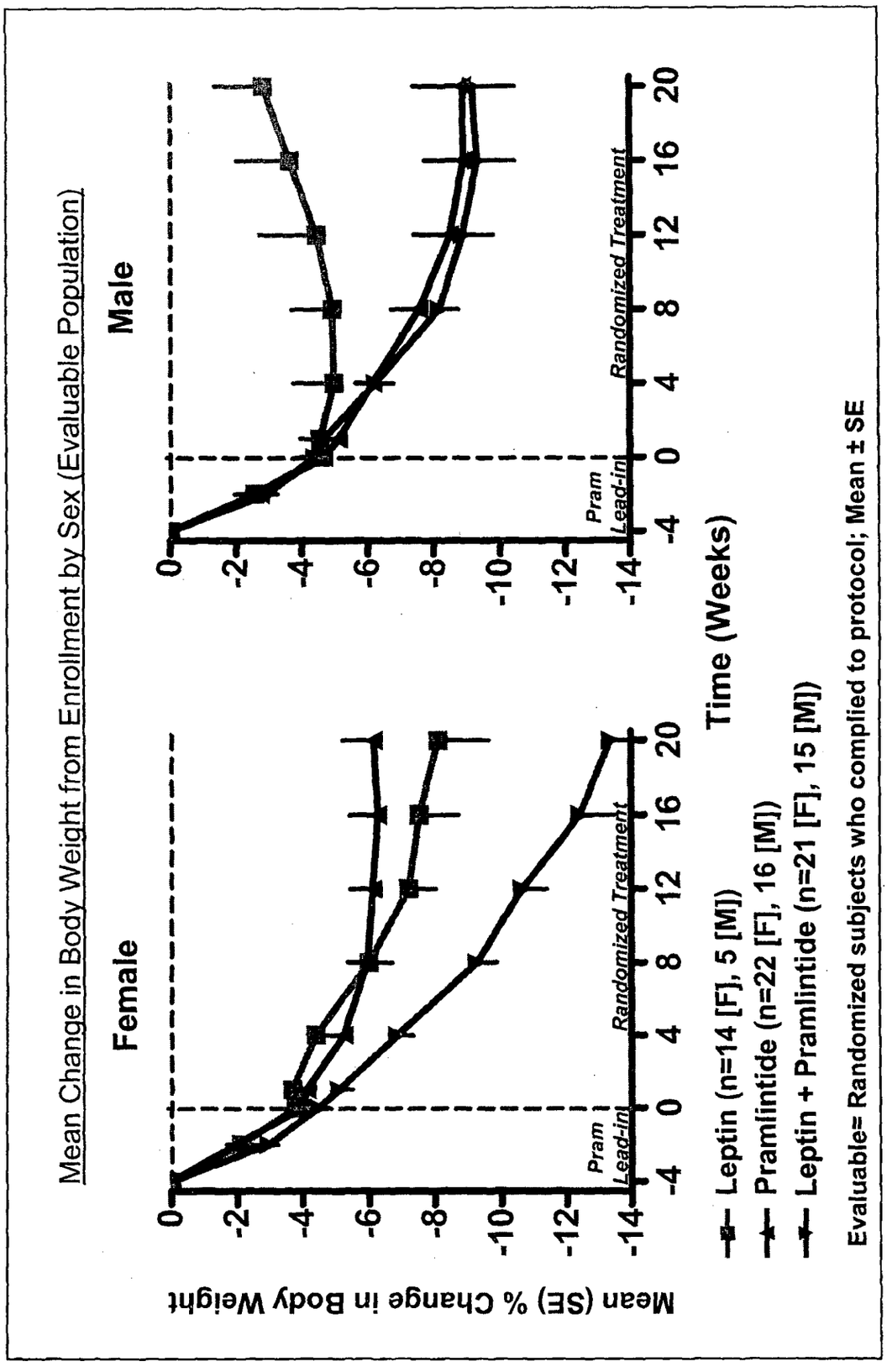

Mean Change in Body Weight from Enrollment by Sex (Evaluable Population)
Female
Male
Mean (SE) % Change in Body Weight
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
Pram Lead-in
Randomized Treatment
-4
0
4
8
12
16
20
Time (Weeks)
Leptin (n=14 [F], 5 [M])
Pramlintide (n=22 [F], 16 [M])
Leptin + Pramlintide (n=21 [F], 15 [M])
Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol; Mean ± SE

Fig. 27

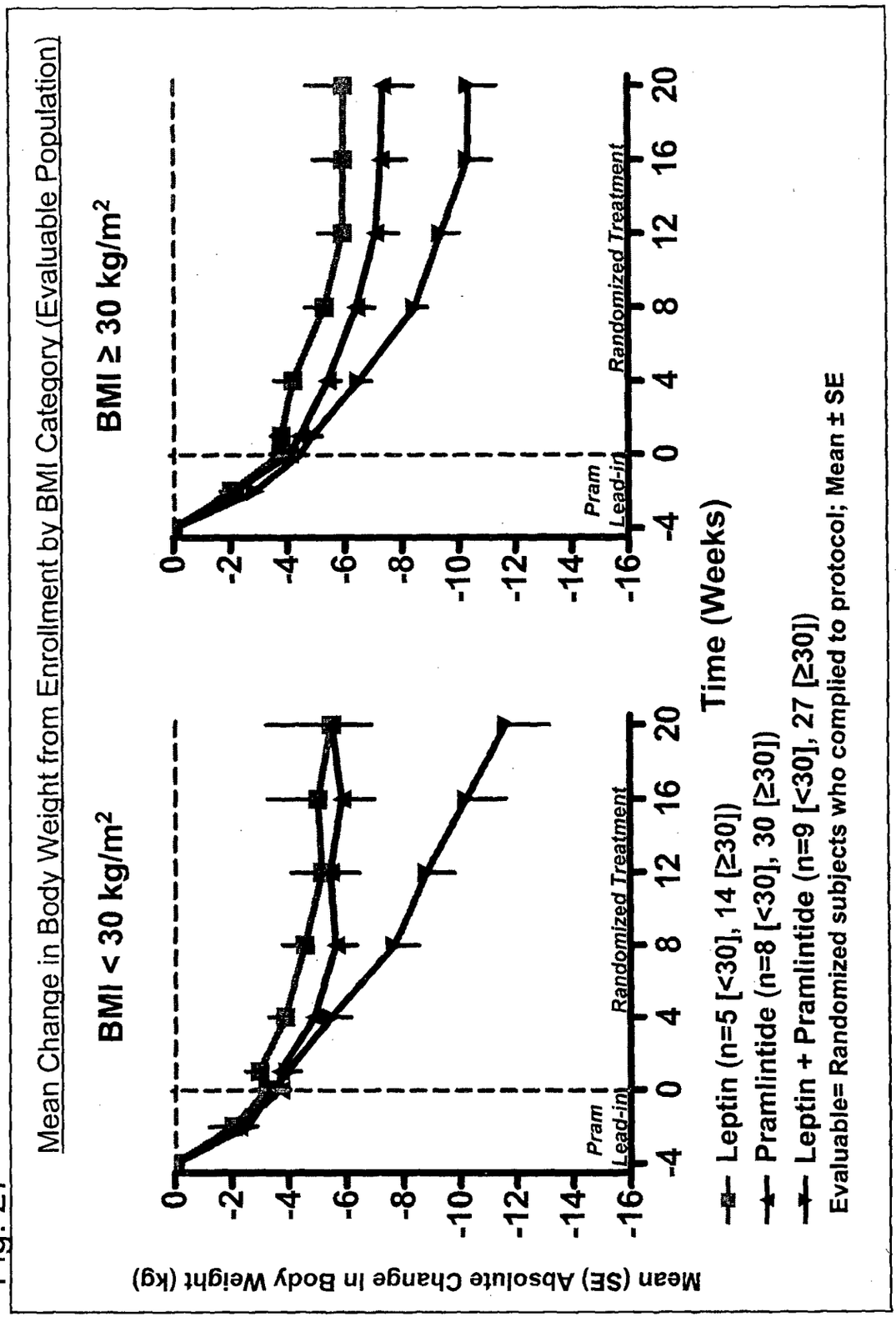
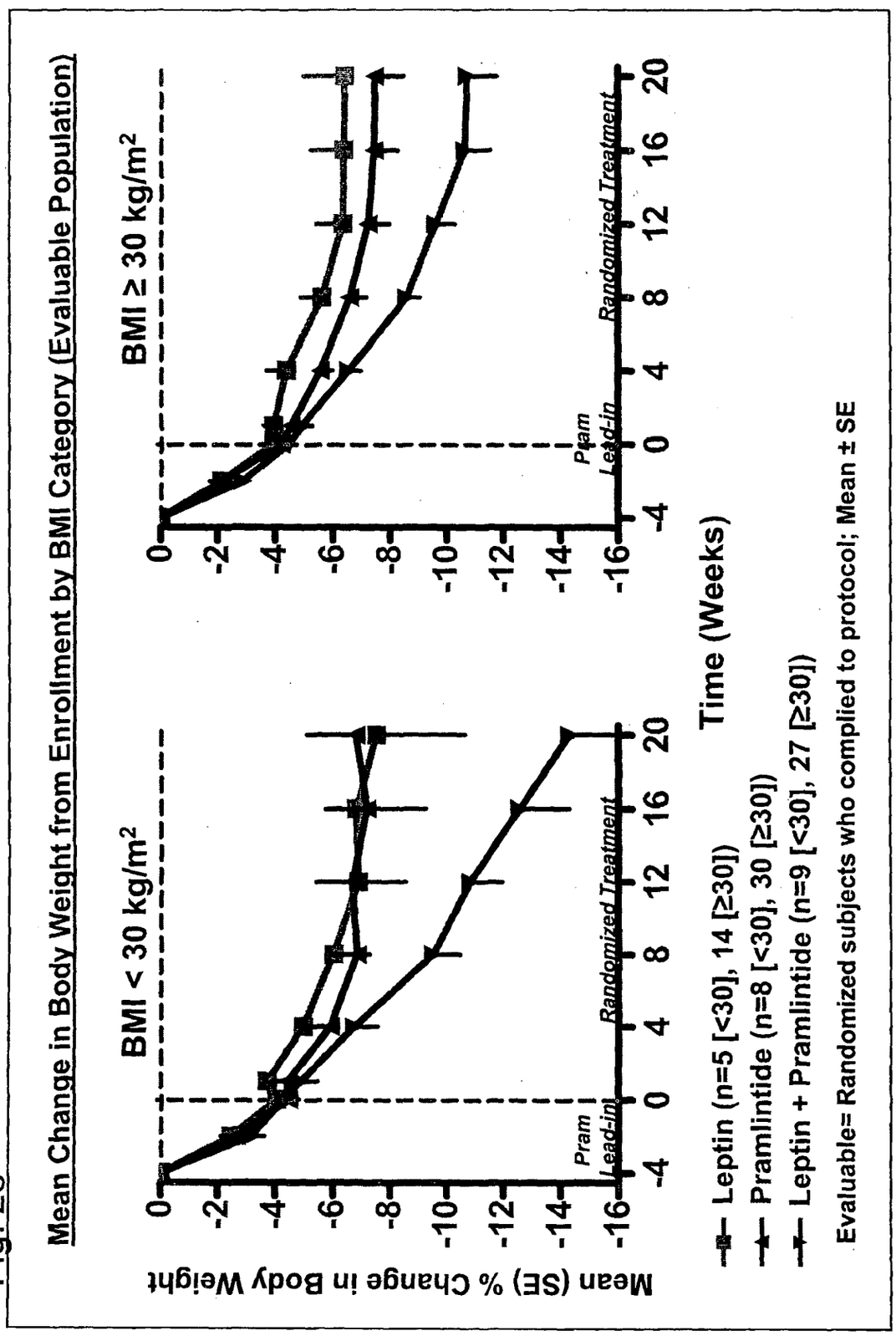

Mean Change in Body Weight from Enrollment by BMI Category (Evaluable Population)
BMI < 30 kg/m²
BMI ≥ 30 kg/m²
Pram Lead-in
Randomized Treatment
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-4
0
4
8
12
16
20
Time (Weeks)
Mean (SE) Absolute Change In Body Weight (kg)
Leptin (n=5 [<30], 14 [≥30])
Pramlintide (n=8 [<30], 30 [≥30])
Leptin + Pramlintide (n=9 [<30], 27 [≥30])
Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol; Mean ± SE

Fig. 28


Mean Change in Body Weight from Enrollment by BMI Category (Evaluable Population)
BMI < 30 kg/m²
BMI ≥ 30 kg/m²
Mean (SE) % Change in Body Weight
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
Pram Lead-in
Randomized Treatment
-4
0
4
8
12
16
20
Time (Weeks)
Leptin (n=5 [<30], 14 [≥30])
Pramlintide (n=8 [<30], 30 [≥30])
Leptin + Pramlintide (n=9 [<30], 27 [≥30])
Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol; Mean ± SE

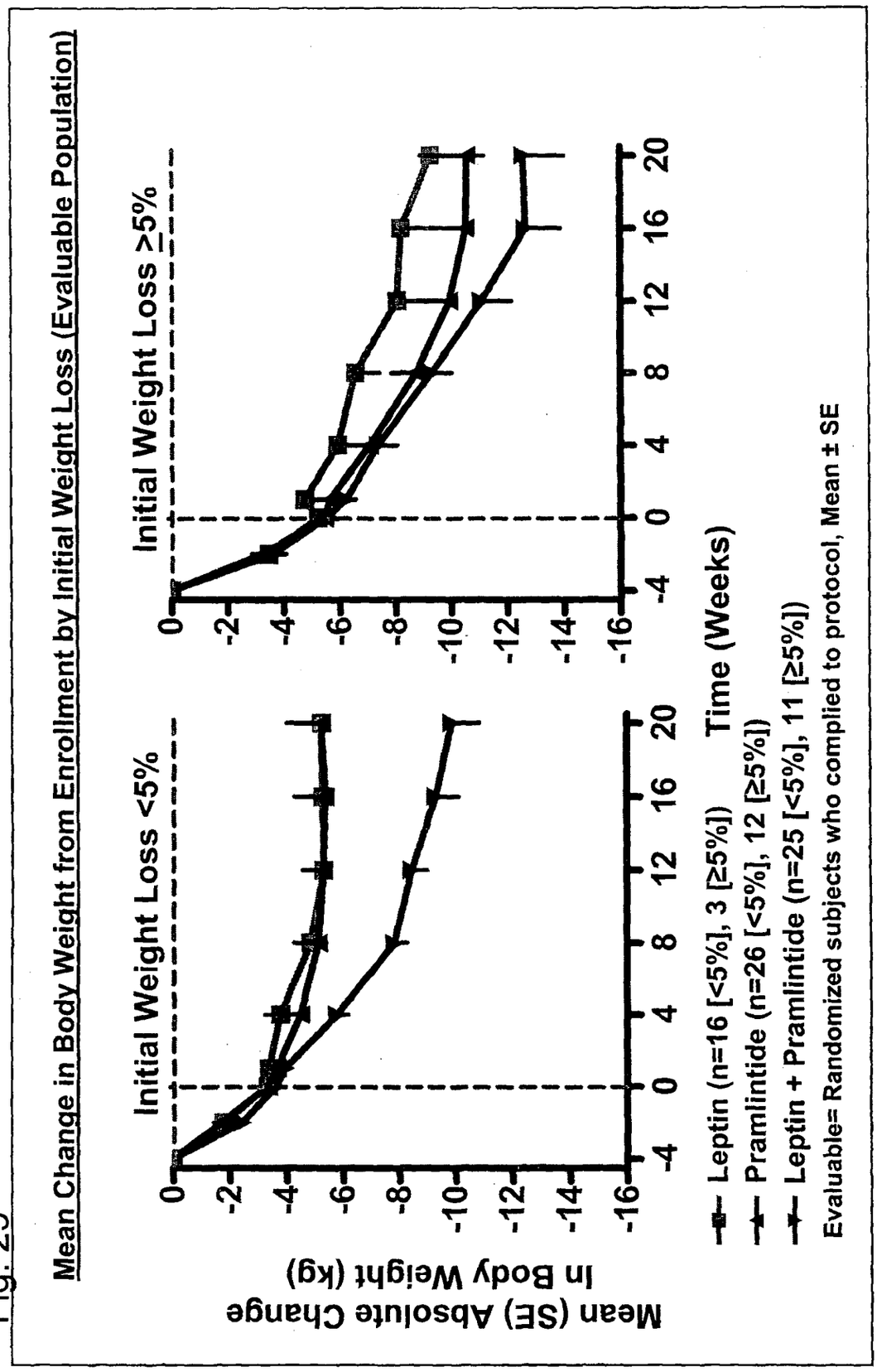

Mean Change in Body Weight from Enrollment by Initial Weight Loss (Evaluable Population)
Initial Weight Loss <5%
Initial Weight Loss ≥5%
Mean (SE) Absolute Change In Body Weight (kg)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-4
0
4
8
12
16
20
Time (Weeks)
Leptin (n=16 [<5%], 3 [≥5%])
Pramlintide (n=26 [<5%], 12 [≥5%])
Leptin + Pramlintide (n=25 [<5%], 11 [≥5%])
Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol, Mean ± SE

Fig. 29

130

Fig. 30

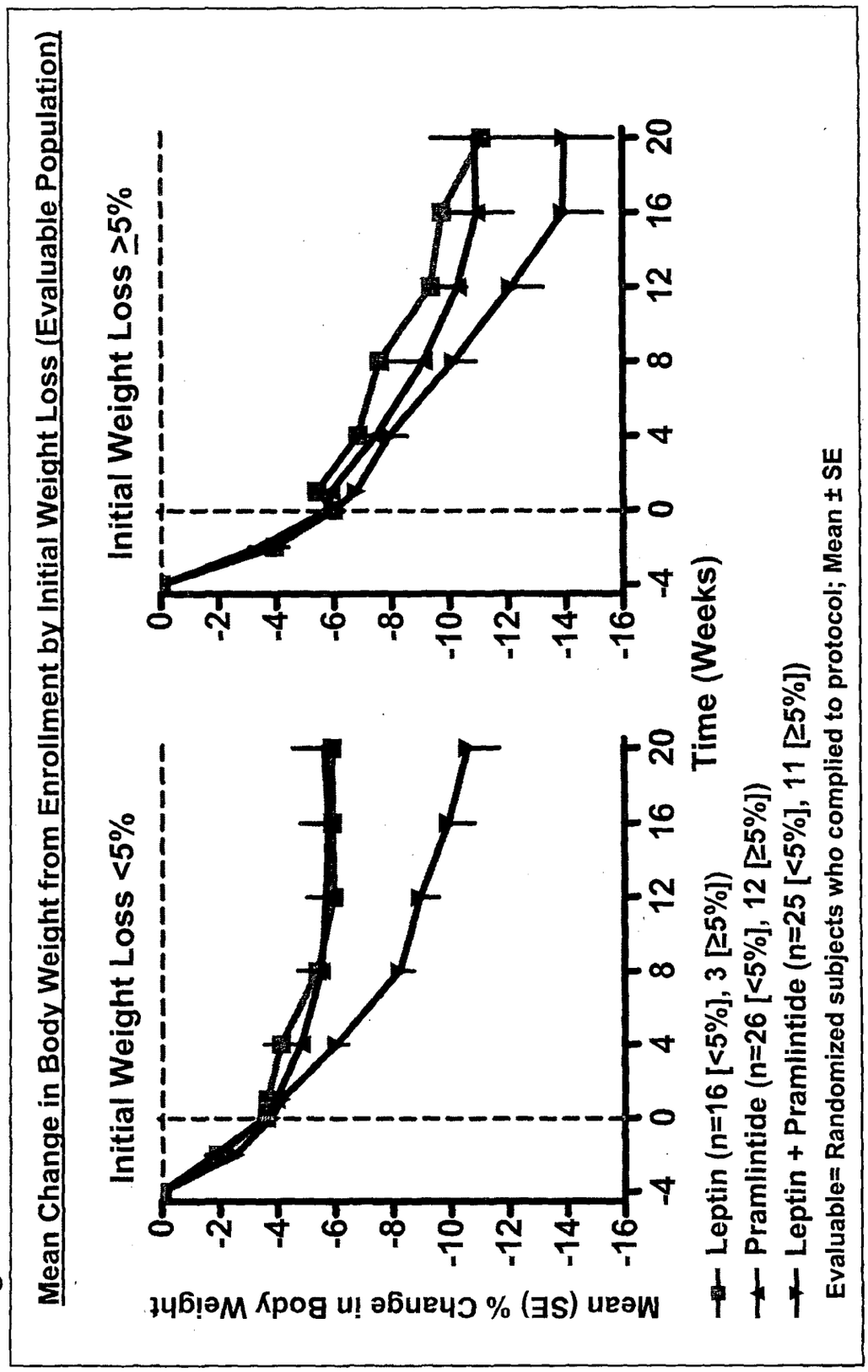
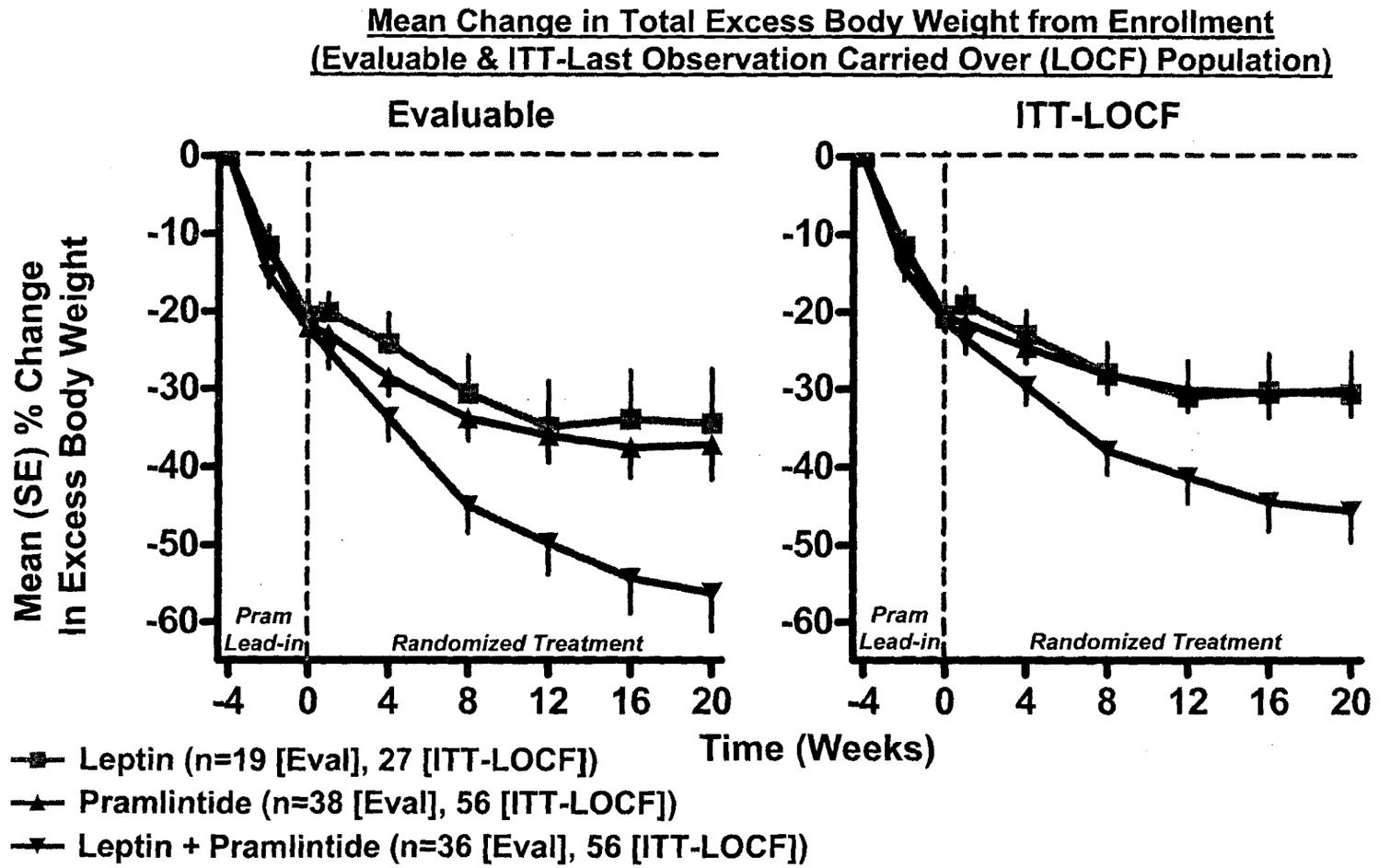
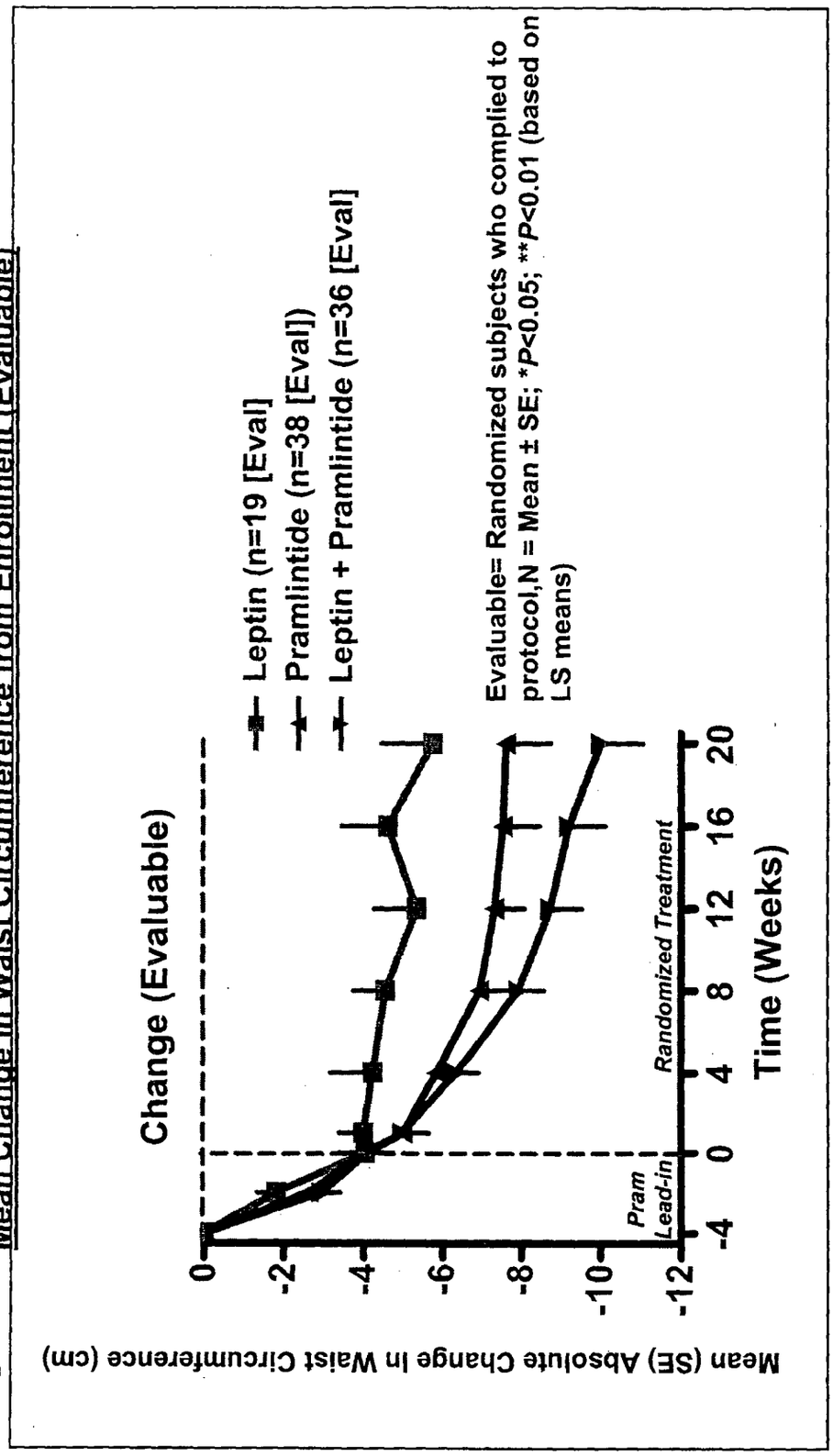

Mean Change in Body Weight from Enrollment by Initial Weight Loss (Evaluable Population)
Initial Weight Loss <5%
Initial Weight Loss ≥5%
Mean (SE) % Change in Body Weight
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-4
0
4
8
12
16
20
Time (Weeks)
Leptin (n=16 [<5%], 3 [≥5%])
Pramlintide (n=26 [<5%], 12 [≥5%])
Leptin + Pramlintide (n=25 [<5%], 11 [≥5%])
Evaluable= Randomized subjects who complied to protocol; Mean ± SE

Fig. 31



Mean ± SE; **P*<0.05, ***P*<0.01, ****P*<0.001 (based on LS means of combination vs. pramlintide monotherapy); % Change in Excess Body Weight= change in Weight (kg) from enrollment/Excess body weight (kg) at enrollment x 100, where Excess body weight at enrollment = Body Weight (kg) at enrollment – 24.9 x Height $(m)^2$

Fig. 32 Mean Change in Waist Circumference from Enrollment (Evaluable)



SEQUENCE LISTING

<110> Amylin Pharmaceuticals, Inc.
Roth, Jonathan D.
Anderson, Christen M.
Baron, Alain D.

<120> Methods for Treating Obesity and Obesity Related Diseases and Disorders

<130> 0109WO4

<140> PCT/US2007/084733
<141> 2007-11-14

<160> 192

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 1

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 2
<211> 37
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

<400> 2

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 3
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Lys, Ala, Ser, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> variable amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(7)
<223> residues 2 and 7 are independently selected amino acid residues having side chains which are chemically bonded to each other to form an intramolecular linkage

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> variable amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Ser, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Val, Leu or Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> His or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Ser or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Ser, Thr, Gln, or Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Asn, Gln, or His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Phe, Leu, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Ala or Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> Ile, Val, Ala, or Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Ser, Pro, Leu, Ile, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Ser, Pro, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Asn, Asp, or Gln

<400> 3

Xaa Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Ala Thr Gln Arg Leu Xaa Asn Phe Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Gly Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Thr Xaa Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 4
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 4

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 5
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 5

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 6
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 6

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

<210> 7
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 7

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 8
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 8

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Arg Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 9
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 9

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 10
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide construct

<400> 10

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 11
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 11

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 12
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 12

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Ser Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 13
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 13

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Ser Asn Val Gly

20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 14
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 14

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 15
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 15

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 16
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 16

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 17
<211> 36

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 17

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 18
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 18

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 19
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 19

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 20
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 20

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 21
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 21

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 22
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 22

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 23
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 23

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 24
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 24

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 25
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 25

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Val Leu Ser Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 26
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 26

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 27
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 27

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Leu Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 28
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 28

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 29
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 29

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Pro Ser Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 30
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 30

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 31
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 31

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ile Leu Pro Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 32
<211> 37
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 32

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Pro Ala Leu Pro Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 33
<211> 32
<212> PRT
<213> Oncorhynchus sp.

<400> 33

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 34
<211> 32
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 34

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 35
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Any amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Any amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Any amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Any amino acid, see specification for detailed description of substitutions and embodiments

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Any amino acid, see specification for detailed description of substitutions and embodiments

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Any amino acid, see specification for detailed description of substitutions and embodiments

<400> 35

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 36

Cys Asn Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> 37
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 37

Cys Ala Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> 38
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 38

Cys Asp Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> 39
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 39

Cys Gly Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> 40
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 40

Cys Asn Ala Ala Thr Cys
1 5

<210> 41
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 41

Cys Asn Thr Ser Thr Cys
1 5

<210> 42
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> D-Thr

<400> 42

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> 43
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Thr(OPO3H2)

<400> 43

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 44

Cys Asn Thr Ala Ser Cys
1 5

<210> 45
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 45

Cys Asn Thr Ala Ala Cys
1 5

<210> 46
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 46

Cys Asn Thr Ala Val Cys
1 5

<210> 47
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)

<400> 47

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> 48
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ahb

<400> 48

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> 49
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ahp

<400> 49

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 50

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys
1 5

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 51

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys
1 5

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 52

Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys
1 5

<210> 53
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 53

Cys Ser Ala Leu Ser Thr Cys
1 5

<210> 54
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 54

Cys Ser Asn Ala Ser Thr Cys
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 55

Cys Ser Asn Leu Ala Thr Cys
1 5

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 56

Cys Ser Asn Leu Ser Ala Cys
1 5

<210> 57
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 57

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> 58
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 58

Leu Leu Gln Gln Leu Gln Lys Leu Leu Gln Lys Leu Lys Gln Tyr
1 5 10 15

<210> 59
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Gly or Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Lys, Arg, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, or Lys(for)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Glu or Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)
<223> His or Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Lys, Arg, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, Lys(for), or Lys(PEG 5000)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Tyr or Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Arg or Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(36)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Variable amino acid or absent

<400> 59

Xaa Xaa Xaa Xaa Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Xaa Leu Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Gln Thr Xaa Pro Xaa Thr Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 60
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Thr, Met or Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Gln, Gly, or His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Leu or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Leu or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Ala, Thr, Asn, Phe, Tyr, Ser, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Asn, Arg, Ala, Asp, Glu, Gln, Thr, or Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Phe, Leu, Ser, Glu, Ala, Asp, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Leu or Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Val, His, Ser, Phe, or Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> His, Arg, Lys, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, Lys(for), or Lys(PEG5000)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Leu, Ser, or Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Gln or His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Thr or Asn

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Tyr, Val, Phe, Leu or Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Arg or Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Variable amino acid or absent

<400> 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 61
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Lys, Tyr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Ser, Pro, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ser, Pro, Arg, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Thr or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Asn or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
<223> Val, Thr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Ser or Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Asn, Lys, or Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Thr, Phe, or Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Tyr, Phe, Pro, or absent

<400> 61

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 62

Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn
1 5

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 63

Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
1 5

<210> 64
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Cys, hCys, Asp, Glu, Phe, Ile, Leu, Lys, homo-Lys, Arg, homo-Arg, Ser, Hse, Thr, Gly, Gln, Asn, Met, Tyr, Trp, Pro, Hyp, His, Val, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)
<223> variable amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(7)
<223> residues 2 and 7 are independently selected residues having side chains which are chemically bonded to each other to form an intramolecular linkage

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Asp, Glu, Asn, Gln, Gly, Val, Arg, Lys, homo-Lys, homo-Arg, His, Ile, Leu, Met, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Ala, Ile, Leu, Ser, Hse, Thr, Val, Met, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala, Ser, Thr, Hse, Tyr, Val, Ile, Leu or Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Thr, Ala, Ser, Hse, Tyr, Val, Ile, Leu or Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> variable amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Ala, Val, Ile, Leu, Phe or Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Leu, Thr, Ser, Hse, Val, Ile or Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Gly, His, Gln, Lys, Arg, Asn, homo-Lys, or homo-Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Lys, Arg, Gln, Asn, homo-Lys, homo-Arg, or His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Leu, Ile, Val, Phe, Met, Trp, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Phe, Tyr, Asn, Gln, Ser, Hse, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Asp, Glu, Gly, Asn, Lys, Gln, Arg, His, homo-Arg, or homo-Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)

<223> Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Ser, Tyr, Ile, Val, or Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Leu, Phe, Met, Val, Tyr, or Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> His, Gln, Asn, Ser, Hse, Thr, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Lys, homo-Lys, Arg, homo-Arg, His, Cit, or Orn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Phe, Leu, Ser, Hse, Val, Ile, Thr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> His, Arg, Lys, homo-Arg, homo-Lys, Asn, Gln, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Thr, Ser, Hse, Val, Ile, Leu, Gln, Asn, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Leu, Met, Val, Tyr, or Ile

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Pro or Hyp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Pro, Hyp, Arg, Lys, homo-Arg, homo-Lys, or His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Thr, Ser, Hse, Val, Ile, Leu, Phe, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> Asn, Gln, Asp, or Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Thr, Val, Ser, Phe, Ile, or Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Gly or Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Ser, Hse, Thr, Val, Ile, Leu, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)

<223> Glu, Gly, Lys, Asn, Asp, Arg, homo-Arg, homo-Lys, His or Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Ala, Thr, Ser, Hse, Val, Ile, Leu, Phe, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Phe, Pro, Tyr, Hse, Ser, Thr, or Hyp

<400> 64

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 65
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Cys, Asp, Phe, Ile, Lys, Ser, Thr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Cys, Asp, Ser, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Asp, Asn, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Ala, Leu, Thr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala or Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Thr, Ala, Ser, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Cys, Lys, or Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Ala, Val, Leu, or Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Leu or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Gly, His, or Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Lys, Arg, Gln, or homo-Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Leu, Trp, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Phe, Asn, Gln, Ser, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Asp, Glu, Gly, Asn, Lys, Gln, or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Ser, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Leu or Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> His, Gln, Ser, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Lys, Arg, homo-Arg, Cit, or Orn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Phe, Leu, Ser, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> His, Gln, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Thr, Asn, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Leu, Met, Val, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Pro or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Thr or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Glu, Gly, Lys, or Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Ala or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Phe, Pro, or Tyr

<400> 65

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 66
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Cys, Phe, Ile, Lys, Ser, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Cys, Asp, or Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Asp or Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Ala, Leu or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala or Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Cys or Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Ala or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Leu or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Gly, His, or Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Lys, Arg, or homo-Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Phe, Asn, Ser, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Asp, Glu, Gly, Asn, Gln, or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Ala, Glu, Phe, Leu, Ser, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> His, Ser, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Lys, Arg, homo-Arg, Cit, or Orn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Phe, Leu, or Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> His or Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Thr or Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Leu, Met, Val, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Pro or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Thr or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Glu, Gly, Lys, or Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Ala or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Phe, Pro, or Tyr

<400> 66

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 67
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 67

Leu Gln Thr Tyr
1

<210> 68
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Ala, Cys, Asp, Phe, Lys, Thr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Ala, Cys, Asp, Ser, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Asp, Asn, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Ala, Leu, Thr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala or Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Ala, Ser, Thr, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Ala, Cys, or Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
<223> Ala, Leu, Met, or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Leu or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Gly, His, or Gln

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Lys, Gln, or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Ley, Trp, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Ala, Asn, Gln, Ser, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Gln, or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Ser, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Phe or Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> His, Gln, Ser or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Lys or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Phe, Leu, Ser, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> His, Lys, Gln, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Gln, Thr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (22)..(22)
<223> Phe, Leu, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)
<223> Pro or Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Thr or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (30)..(30)
<223> Glu, Lys or Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (31)..(31)
<223> Ala or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (32)..(32)
<223> Phe, Tyr, or absent

<400> 68

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<223> residues 1 and 8 are independently selected residues having side chains which can be chemically bonded to each other to form an intramolecular linkage

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> variable amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Gly, Ser, Asp or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Asn, Ala, Asp, Gly or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala, Leu, Thr, or Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
<223> Ala, Ser, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Ala, Ser, Val, Hse, Ahb, Ahp, D-Thr, Thr, or a derivative thereof

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> variable amino acid

<400> 69

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 70
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Gly or Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Lys, Arg, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, or Lys(for)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Glu or Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> His or Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> Lys, Arg, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, Lys(for), or Lys(PEG 5000)

<220>

<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Tyr or Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Arg or Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Variable amino acid or absent

<400> 70

Xaa Xaa Xaa Xaa Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Xaa Leu Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Gln Thr Xaa Pro Xaa Thr Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 71
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Lys, Tyr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Ser, Pro, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ser, Pro, Arg, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Thr or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Asn or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
<223> Val, Thr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Ser or Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Asn, Lys, or Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Thr, Phe, or Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Tyr, Phe, Pro, or absent

<400> 71

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> variable amino acid

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> any amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ala, Gly, Ser, Asp or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Asn, Ala, Asp, Gly or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala, Leu, Thr, or Ser

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Ala, Ser, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Ala, Ser, Val, Hse, Ahb, Ahp, D-Thr, Thr, or a derivative thereof

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)
<223> variable amino acid

<400> 72

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 73
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Ala or Val

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Thr, Met or Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Gln, Gly, or His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Leu or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Ala, Thr, Asn, Phe, Tyr, Ser, or Thr

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Asn, Arg, Ala, Asp, Glu, Gln, Thr, or Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (12)..(12)
<223> Phe, Leu, Ser, Glu, Ala, Asp, or Tyr

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)
<223> Leu or Asp

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (14)..(14)
<223> Val, His, Ser, Phe, or Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (15)..(15)
<223> His, Arg, Lys, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, Lys(for), or Lys(PEG5000)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Leu, Ser or Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Gln or His

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Thr or Asn

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (19)..(19)
<223> Tyr, Val, Phe, Leu or Met

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Arg or Pro

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (25)..(25)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (26)..(26)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (27)..(27)
<223> Variable amino acid or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Variable amino acid or absent

<400> 73

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> 74
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Lys, Tyr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Ser, Pro, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Ser, Pro, Arg, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Thr or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Asn or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Val, Thr, or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Ser or Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Asn, Lys, or Gly

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Thr, Phe, or Ala

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Tyr, Phe, Pro, or absent

<400> 74

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 75
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 75

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 76
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 76

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 77
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 77

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Pro Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 78
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 78

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 79
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 79

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 80

<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 80

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 81
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 81

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 82
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 82

Lys Cys Asn Ala Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 83
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 83

Lys Cys Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 84
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 84

Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 85
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Ser

<400> 85

Ser Thr Ala Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln
1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 86
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 86

Cys Ser Asn Ala Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 87
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 87

Cys Ser Asn Leu Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 88

<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 88

Cys Ser Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 89
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 89

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 90
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 90

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 91
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 91

Cys Ser Ala Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 92
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Ac-Agy

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Agy

<400> 92

Xaa Ser Asn Leu Ser Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 93
<211> 27
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Ser

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

<400> 93

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Arg Leu Ser Gln Glu Leu Arg Leu Gln Thr
1 5 10 15

Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25

<210> 94
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES

<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 94

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

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25

<210> 95
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Ser

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 95

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln
1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 96
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Ser

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

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Lys(For)

<400> 96

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln
1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 97
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 97

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Leu Leu Gln Gln Leu Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Gln Lys Leu Lys Gln Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 98
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 98

Lys Cys Asn Thr Ala Ser Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 99
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 99

Lys Cys Asn Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 100
<211> 29
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 100

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 101
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Lys(For)

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(For)

<400> 101

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 102
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> D-Thr

<400> 102

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 103
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

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

<400> 103

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 104
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ac-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (18)..(18)
<223> Lys(PEG5000)

<400> 104

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 105
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 105

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Tyr
35

<210> 106
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 106

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 107
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 107

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 108
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 108

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 109
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 109

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 110
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 110

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 111
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 111

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 112
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

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

<400> 112

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 113
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

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

<400> 113

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 114
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

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

<400> 114

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 115
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Thr(OPO3H2)

<400> 115

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 116
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Orn

<220>
<221> MISC_FEATURE

<222> (18)..(18)
<223> Orn

<400> 116

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 117
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Cit

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Cit

<400> 117

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 118
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> homo-Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> homo-Lys

<400> 118

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 119
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> L-Octylglycine

<400> 119

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu
1 5 10 15

Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Tyr

<210> 120
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-3,6-dioxaoctanoyl-Cys

<400> 120

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 121
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 121

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Met Leu Gly Arg Tyr Thr Gln Asp Phe
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 122
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 122

Asp Ser Asn Leu Ser Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 123
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 123

Lys Asp Asn Thr Ala Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 124
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 124

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 125
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 9Anc

<400> 125

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 126
<211> 33

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> L-octylglycine

<400> 126

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 127
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> N-isocaproyl-Lys

<400> 127

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 128
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> homo-Arg

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> homo-Arg

<400> 128

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 129
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 129

Phe Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 130
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Cit

<400> 130

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 131
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (18)..(18)
<223> Orn

<400> 131

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 132
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 132

Ile Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 133
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> L-Octylglycine

<400> 133

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 134
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Cys

<400> 134

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 135
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Cit

<400> 135

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 136
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 4ABU

<400> 136

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 137
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Isocaproyl-Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (33)..(33)
<223> 4ABU

<400> 137

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> 138
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 138

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
20 25 30

<210> 139
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 139

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
20 25 30

<210> 140
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 140

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Arg Ser Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 141
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 141

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 142
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 142

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 143
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 143

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

<210> 144
<211> 33
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 144

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Asn Phe Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Tyr

<210> 145
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 145

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Glu Thr Phe
20 25 30

<210> 146
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide construct

<400> 146

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 147
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 147

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> 148
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 148

Lys Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 149
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 149

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Ala Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 150
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 150

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Ala Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 151
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 151

Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 152
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 152

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Met Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 153
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 153

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 154
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 154

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Asn Glu Tyr Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 155
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 155

Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 156
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 156

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Thr Glu Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 157
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 157

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Glu Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 158
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 158

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Thr Asp Tyr Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> 159
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 159

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Gln Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 160
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 160

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Phe Gln Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 161
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 161

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Phe His Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 162
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 162

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Phe Gln Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 163
<211> 31
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 163

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 164
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 164

Lys Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 165
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 165

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Phe Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 166
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 166

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Ala Ala Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 167
<211> 32
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 167

Thr Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 168
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 168

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 169
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 169

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 170
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 170

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 171
<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide construct

<400> 171

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 172
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 172

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25

<210> 173
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 173

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 174
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Ala or absent

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Arg, Gln, Lys, Asn or Leu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (8)..(8)
<223> Gln, Glu, Asn, Asp or Phe

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

<223> Ala or Ser

<400> 174

Xaa Thr Gln Xaa Leu Ala Asn Xaa Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Xaa Asn Thr Tyr
20 25

<210> 175
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> acetyl-Ala

<400> 175

Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 176
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 176

Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 177
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 177

Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 178
<211> 25
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 178

Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 179
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 179

Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 180
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 180

Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> 181
<211> 39
<212> PRT
<213> Heloderma horridum

<400> 181

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 182
<211> 39
<212> PRT
<213> Heloderma spectum

<400> 182

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 183
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 183

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 184
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 184

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 185
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 185

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 186
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 186

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

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

<210> 187
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 187

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

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

<210> 188
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 188

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

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

<210> 189
<211> 28
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 189

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

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

<210> 190
<211> 39
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 190

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 191
<211> 147
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<400> 191

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> 192

<211> 32
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Synthetic peptide construct

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ac-Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Agy

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (7)..(7)
<223> Agy

<400> 192

Lys Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

METODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y ENFERMEDADES Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA OBESIDAD

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo médico y en particular al campo de la salud, dieta y nutrición. La invención se refiere al uso de agentes antiobesidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La obesidad y sus trastornos asociados son problemas de salud pública comunes y muy serios en los Estados Unidos y en todo el mundo. La obesidad del cuerpo superior es el factor de riesgo conocido más fuerte para la diabetes mellitus de tipo 2 y es un factor de riesgo fuerte para la enfermedad cardiovascular. La obesidad es un factor de riesgo reconocido para la hipertensión, aterosclerosis, falla congestiva cardiaca, ataque cerebral, enfermedad de la vesícula biliar, osteoartritis, apnea del sueño, trastornos reproductivos como el síndrome de ovario poliquístico, cáncer de la mama, próstata y colon, y aumento de la incidencia de complicaciones en la anestesia general (véase por ejemplo Kopelman, *Nature* 404: 635-43 (2000)).

La obesidad reduce la esperanza de vida y conlleva un riesgo serio de las morbilidades asociadas anteriormente mencionadas, así como

también de trastornos tales como infecciones, venas varicosas, acantosis nigricans, eczema, intolerancia al ejercicio, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia de hipertensión, colelitiasis, lesión ortopédica y enfermedad tromboembólica (Rissanen *et al.*, *Br. Med. J.* 301: 835-7 (1990)). La obesidad también es un factor de riesgo para el grupo de condiciones llamado síndrome de resistencia a la insulina o "síndrome X", y síndrome metabólico. El costo médico mundial de la obesidad y los trastornos asociados con la misma es enorme.

Se cree que la patogénesis de la obesidad es multifactorial. Un problema es que en los sujetos obesos, la disponibilidad de nutrientes y el gasto de energía no se equilibran hasta que hay un exceso de tejido adiposo. El sistema nervioso central (SNC) controla el balance de energía y coordina una variedad de actividades conductuales, autónomas y endocrinas apropiadas para el estado metabólico del animal. Los mecanismos o sistemas que controlan estas actividades están distribuidos ampliamente a través del cerebro anterior (por ejemplo, el hipotálamo), cerebro posterior (por ejemplo, el tronco encefálico) y la médula espinal. Finalmente, la información metabólica (esto es, disponibilidad de combustible) y cognitiva (esto es, preferencias aprendidas) de estos sistemas es integrada, y la decisión para adoptar conductas apetitivas (búsqueda de alimento) y consumatorias (ingestión), es encendida (procuración e inicio de comida) o apagada (terminación de la comida). Se piensa que el hipotálamo es el principal responsable de integrar estas señales y después emitir órdenes al tronco

encefálico. Los núcleos del tronco encefálico controlan los elementos del sistema de control motriz consumatorio (por ejemplo, los músculos responsables de la masticación y deglución). Por lo tanto, se ha considerado que estos núcleos del SNC constituyen la "ruta común final" de la conducta ingestiva.

Evidencia neuroanatómica y farmacológica apoya que señales de energía y homeostasis nutricional se integran en núcleos del cerebro anterior, y que el sistema de control motriz consumatorio reside en núcleos del tronco encefálico, probablemente en regiones que rodean el núcleo motriz trigeminal. Existe en una extensa conexión recíproca entre el hipotálamo y el tronco encenfálico. Una variedad de terapias contra la obesidad dirigidas al SNC (por ejemplo moléculas pequeñas y péptidos), se enfocan predominantemente sobre substratos del cerebro anterior que residen en el hipotálamo, o sobre substratos del cerebro posterior que residen en el tronco encefálico.

La obesidad sigue siendo un trastorno metabólico esencialmente intratable, crónico, que se trata deficientemente. Por consiguiente, existe la necesidad de nuevas terapias útiles en la reducción de peso o el mantenimiento de peso en un sujeto. Tales terapias tendrían un efecto benéfico profundo en la salud del sujeto.

Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones aquí citadas se incorporan como referencia en su totalidad para todo propósito.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee métodos y composiciones útiles en el control, tratamiento y prevención de la obesidad, y condiciones, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad. Los métodos de la invención incluyen la administración de por lo menos dos agentes antiobesidad a un sujeto, en cantidades efectivas para controlar, tratar y prevenir la obesidad, y condiciones, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad.

En un aspecto, la presente invención provee métodos para reducir la disponibilidad de nutrientes en un sujeto. En otro aspecto, la invención provee métodos para reducir el peso de un sujeto. En un aspecto, la presente invención provee métodos para inducir un efecto sinérgico contra la obesidad entre los compuestos.

En un aspecto, la presente invención provee métodos para tratar la obesidad en un sujeto, que comprenden administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento o modulación del peso corporal, y por lo menos un agente contra obesidad actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento o modulación del peso corporal, y cuando un agente antiobesidad es PYY(3-36), un análogo de PYY(3-36), o un agonista de PYY(3-36), entonces el otro agente antiobesidad no es una amilina, un

agonista de amilina, un análogo de amilina, una CCK, un análogo de CCK, ni un agonista de CCK, y cuando un agente antiobesidad es una exendina, un derivado de exendina, o un agonista de exendina, entonces el otro agente antiobesidad no es una amilina, un agonista de amilina, un análogo de amilina.

En algunas modalidades, los métodos de la invención incluyen la administración a un sujeto de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos uno de los agentes antiobesidad se selecciona del grupo que consiste en un antagonista del receptor NPY1, un antagonista del receptor NPY5, un agonista del receptor NPY2, un agonista del receptor NPY4, una leptina, una leptina recombinante, un derivado de leptina, un agonista de leptina, un CNTF, un agonista/modulador de CNTF, un derivado de CNTF, un antagonista de MCH1R, un antagonista de MCH2R, un agonista de melacortina 4, un agonista del receptor MC4, un antagonista/agonista inverso del receptor canabinoide (CB-1), un antagonista de grelina, un agonista de 5HT2c, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor del transporte de serotonina, una exendina, un derivado de exendina, un agonista de exendina, un GLP-1, un análogo de GLP-1, un agonista de GLP-1, un inhibidor de DPP-IV, un antagonista opioide, un antagonista de orexina, un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 5, un antagonista/agonista inverso de histamina 3, topiramato, una CCK, un análogo de CCK, un agonista de CCK, una amilina, un análogo de amilina, y un agonista de amilina. En algunas modalidades, el

agente antiobesidad administrado es fentermina, rimonabant, sibutramina o pramlintida (Pro-amilina humana [25,28,29]).

En algunas modalidades, la invención provee un método de tratamiento de la obesidad en un sujeto, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad, en donde el primer agente antiobesidad se selecciona del grupo que consiste en un antagonista del receptor NPY1, un antagonista del receptor NPY5, un agonista del receptor NPY2, un agonista del receptor NPY4, una leptina, una leptina recombinante, un derivado de leptina, un agonista de leptina, un CNTF, un agonista/modulador de CNTF, un derivado de CNTF, un antagonista de MCH1R, un antagonista de MCH2R, un agonista de melanocortina 4, un agonista del receptor MC4, un antagonista/agonista inverso del receptor canabinoide (CB-1), un antagonista de grelina, un agonista de 5HT2c, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor del transporte de serotonina, una exendina, un derivado de exendina, un agonista de exendina, un GLP-1, un análogo de GLP-1, un agonista de GLP-1, un inhibidor de DPP-IV, un antagonista opioide, un antagonista de orexina, un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 5, un antagonista/agonista inverso de histamina 3, topiramato, en donde el segundo agente antiobesidad se selecciona del grupo que consiste en una CCK, un análogo de CCK, un agonista de CCK, una amilina, un análogo de amilina, y un agonista de amilina; y cuando el primer agente antiobesidad no es PYY(3-36), un análogo de PYY(3-36), o un agonista de PYY(3-36), y cuando el

primer agente contra la obesidad es una exendina, un derivado de exendina, o un agonista de exendina, entonces el segundo agente antiobesidad no es una amilina, un agonista de amilina, un análogo de amilina.

En algunas modalidades, la invención provee métodos de tratamiento de la obesidad que comprenden la administración de un primer agente antiobesidad seleccionado de una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, en combinación con un segundo agente antiobesidad seleccionado de una leptina, una leptina recombinante, un derivado de leptina o un agonista de leptina, en donde la administración de los agentes produce un efecto sinérgico en comparación con la administración de cualquier agente solo.

En algunas modalidades, la invención provee métodos mediante los cuales un sujeto reduce su peso corporal en por lo menos 10%, reduce su masa de grasa corporal, pierde grasa ectópica, o cualquier combinación de lo mismo.

En algunas modalidades, los métodos están dirigidos a un sujeto que padece obesidad, un trastorno relacionado con obesidad, una enfermedad relacionada con obesidad, una condición relacionada con obesidad, diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, lipodistrofia, esteatohepatitis no alcohólica, una enfermedad cardiovasculár, síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico, o que desea de perder peso corporal.

En un aspecto, la administración combinada de los agentes

antiobesidad puede ser simultánea, concurrente o secuencial.

La presente invención también se refiere al tratamiento de la obesidad y condiciones, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad, y al uso de agentes y composiciones contra la obesidad de la presente invención para fabricar un medicamento útil para el tratamiento de estas condiciones.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es una gráfica que representa el efecto de la administración de leptina y amilina sobre la ingestión de alimento.

La figura 2 es una gráfica que representa el efecto de la administración de leptina y amilina sobre el peso corporal.

La figura 3 es una gráfica que representa el efecto de la administración de leptina y amilina sobre la composición del cuerpo.

La figura 4 es una gráfica que representa el efecto de la administración de leptina y amilina sobre la composición del cuerpo.

La figura 5 es una gráfica que representa el efecto de la administración de leptina y amilina sobre el gasto de energía.

La figura 6A es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de leptina (500 µg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación, durante dos semanas. La figura 6B es una gráfica que representa el efecto sobre la grasa corporal de una

administración durante dos semanas de leptina (500 µg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación. La figura 6C es una gráfica que representa el efecto sobre la proteína corporal de la administración durante dos semanas de fentermina (10 µg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación.

La figura 7 es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de leptina sola (500 µg/kg/día), leptina sola (500 µg/kg/día) con alimentación igualada, y leptina (500 µg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día) en combinación durante dos semanas.

La figura 8 muestra gráficas que representan concentraciones de leptina en el suero en ratas HSD normales y propensas a DIO que recibieron vehículo, o se alimentaron de forma igualada con el grupo tratado con amilina, o recibieron amilina (100 µg/kg/día) durante dos semanas.

La figura 9A es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de vehículo o leptina (500 µg/kg/día) en animales normales. La figura 9B es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de vehículo o leptina (500 µg/kg/día) en animales propensos a DIO.

La figura 10A es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de sibutramina (3 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación, durante dos semanas. La figura 6B es una gráfica que representa el efecto sobre la grasa corporal de la administración durante dos semanas de sibutramina (3 mg/kg/día) y amilina

(100 µg/kg/día), solas o en combinación. La figura 6C es una gráfica que representa el efecto sobre la proteína corporal de una administración de dos semanas de sibutramina (3 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación.

La figura 11A es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de fentermina (10 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación, durante dos semanas. La figura 6B es una gráfica que representa el efecto sobre la grasa corporal de la administración de dos semanas de fentermina (10 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación. La figura 6C es una gráfica que representa el efecto sobre la proteína corporal de la administración durante dos semanas de fentermina (10 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación.

La figura 12A es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de rimonabant (3 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación, durante dos semanas. La figura 6B es una gráfica que representa el efecto sobre la grasa corporal de la administración durante dos semanas de rimonabant (3 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación. La figura 6C es una gráfica que representa el efecto sobre la proteína corporal de la administración durante dos semanas de rimonabant (3 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación.

La figura 13 es una gráfica que representa el efecto sobre el

peso corporal de la administración de una escala de dosis de un antagonista de CB-1, solo o en combinación con amilina (100 µg/kg/día). El transcurso de tiempo de las combinaciones en el área circulada se representa en las figuras 14A y 14B.

La figura 14A es una gráfica que representa el efecto de la administración de un antagonista de CB-1 (1 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solos o en combinación, sobre el peso corporal. La figura 14B es una gráfica que representa el efecto de la administración de un antagonista de CB-1 (3 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solos o en combinación, sobre el peso corporal.

La figura 15A es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de un análogo de exendina 4 (10 µg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación, durante dos semanas. La figura 6B es una gráfica que representa el efecto sobre la grasa corporal de la administración durante dos semanas de un análogo de exendina 4 (10 µg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación. La figura 6C es una gráfica que representa el efecto sobre la proteína corporal de la administración durante dos semanas de exendina 4 (10 µg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solas o en combinación.

La figura 16A es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de PYY(3-36) (1 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), ya sea solos o en combinación, durante dos semanas. La figura 16B es una gráfica que representa el efecto sobre la grasa corporal de la

administración durante dos semanas de PYY(3-36) (1 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solos o en combinación. La figura 16C es una gráfica que representa el efecto sobre la proteína corporal de la administración durante dos semanas de PYY(3-36) (1 mg/kg/día) y amilina (100 µg/kg/día), solos o en combinación.

La figura 17 provee las concentraciones plasmáticas medias de pramlintida y metreleptina en sujetos (N=31) reclutados en un estudio de 24 semanas sobre los efectos de la combinación de un agonista de amilina y una leptina (ejemplo 8). La metreleptina y la pramlintida se administraron 5 mg dos veces al día y 360 microgramos (µg) dos veces al día, respectivamente, en el transcurso de 15 minutos antes del desayuno y la cena. Se hizo un análisis de metreleptina y pramlintida por los métodos rutinarios conocidos. Leyenda: metreleptina (triángulo con la base hacia arriba); pramlintida (triángulo con la base hacia abajo).

La figura 18 muestra el cambio medio del peso corporal del reclutamiento durante el estudio de 24 semanas (ejemplo 8). Las dosis son como se describe para la figura 17 y el ejemplo 8. Leyenda: metreleptina (cuadros); pramlintida (triángulo con base hacia abajo); metreleptina + pramlintida (triángulo con base hacia arriba).

La figura 19 muestra el cambio de mínimos cuadrados del peso corporal del reclutamiento durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 20 muestra el cambio medio del peso corporal del

reclutamiento durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 21 muestra el cambio medio del peso corporal con respecto al valor de referencia durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 22 muestra un cambio categórico del peso corporal del reclutamiento a la semana 20 durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 23 muestra un cambio categórico del peso corporal del reclutamiento a la semana 20 durante el estudio de 24 semanas, basado en la pérdida de peso descrita en el ejemplo 8.

La figura 24 muestra la velocidad de cambio del peso corporal durante la etapa temprana (0-12 semanas) y tardía (12-20 semanas) en el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 25 muestra el cambio absoluto medio en el peso corporal del reclutamiento por sexo durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 26 muestra el cambio de porcentaje medio en el peso corporal del reclutamiento por sexo durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 27 muestra el cambio absoluto medio en el peso corporal del reclutamiento por categoría BMI durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 28 muestra el cambio de porcentaje medio en el peso

corporal del reclutamiento por categoría BMI durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 29 muestra el cambio absoluto medio en el peso corporal del reclutamiento por pérdida de peso inicial durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 30 muestra el cambio de porcentaje medio en el peso corporal del reclutamiento por pérdida de peso inicial durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 31 muestra el cambio de porcentaje medio en el peso corporal total en exceso del reclutamiento durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

La figura 32 muestra el cambio medio en la circunferencia de la cintura del reclutamiento durante el estudio de 24 semanas descrito en el ejemplo 8.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los presentes inventores han descubierto que la administración de un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento o modulación del peso corporal, en combinación con un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento o modulación del peso corporal, es sorprendentemente eficaz para reducir la

disponibilidad de nutrientes y para tratar la obesidad y condiciones, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad. Se ha descubierto que cuando la administración de dichos agentes antiobesidad se combina de esta manera, los agentes antiobesidad son más eficaces para reducir la disponibilidad de nutrientes en el receptor, que usando uno de los agentes solo. Como se muestra aquí, por ejemplo, una combinación de agentes antiobesidad puede actuar sinérgicamente para reducir la disponibilidad de nutrientes, por ejemplo para reducir el peso, reducir la grasa, reducir la ingestión de alimento, o cualquier combinación de estas tres.

Se han identificado áreas particulares del cerebro anterior (constituyentes derivados del telencéfalo y diencéfalo del cerebro), y cerebro posterior o tronco encefálico (incluyendo el mesencéfalo, puente y médula), que están implicados en el control del balance de energía. Las estructuras o núcleos del cerebro anterior que residen en el hipotálamo implicadas en la ingestión de alimento o modulación del peso corporal incluyen, por ejemplo, el núcleo arqueado (ARC), el núcleo paraventricular (PVN), el hipotálamo dorsomedial (DMH), el núcleo ventromedial (VMH), y el núcleo hipotalámico lateral (LHA). Las estructuras o núcleos del cerebro posterior que residen en el tronco encefálico y están implicadas en la ingestión de alimento o la modulación del peso corporal incluyen, por ejemplo, el núcleo del tracto solitario (NST), el área postrema (AP), y el núcleo parabraquial lateral (IPBN). Los núcleos del tronco encefálico que controlan los elementos del sistema de control motriz consumatorio probablemente son controlados por proyecciones

de orden primario o secundario de regiones del tronco encefálico como NST, AP e lPBN. Es de notar que el AP, NST e lPBN han mostrado (colectiva e independientemente) que tienen sus propias capacidades integradoras.

Una variedad de agentes antiobesidad dirigidos al SNC actúan sobre estas estructuras del cerebro anterior que residen en el hipotálamo, implicadas en la ingestión de alimento o la modulación del peso corporal. Además, los agentes antiobesidad dirigidos al SNC actúan sobre estructuras del cerebro posterior que residen en el tronco encefálico, implicadas en la ingestión de alimento o la modulación del peso corporal. En la presente se describen ejemplos de tales agentes antiobesidad; véase el cuadro 1. Estos agentes incluyen, por ejemplo, antagonistas del receptor de neuropéptido Y1 (NPY1), antagonistas del receptor NPY5, leptina y agonistas de leptina, factor neurotrópico ciliar (CNTF) y agonistas de CNTF, hormona concentradora de melanina (MHC) y antagonistas de MCH, melacortinas (MC) y agonistas de MC, antagonistas del receptor canabinoide (CB-1), serotonina (5-HT) y agonistas de 5-HT, péptido YY (PYY) y agonistas de PYY, exendina y agonistas de exendina, GLP-1 y agonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, grelina y antagonistas de grelina, colecistocinina (CCK) y agonistas de CCK, y amilina y agonistas de amilina.

CUADRO 1

Objetivos individuales contra la obesidad y su localización

Sistema de señalización	Región del SNC	Función en la ingestión de alimento	Agentes antiobesidad
Neuropéptido Y (NPY)	Cerebro anterior (ARC/PVN)	Aumenta la ingestión	Antagonistas del receptor NPY1 y NPY5
Leptina	Cerebro anterior (ARC)	Disminuye la ingestión	Leptina o agonistas
Factor neurotrófico ciliar (CNTF)	Cerebro anterior (ARC)	Disminuye la ingestión	CNTF (Axokine®)
Hormona concentradora de melanina (MCH)	Cerebro anterior (ARC/PVN)	Aumenta la ingestión	Antagonistas de MCH
Melanocortinas (MC)	Cerebro anterior (PVN/ARC)	Los agonistas disminuyen la ingestión	Agonistas de MC4
Canabinoides (CB)	Cerebro anterior (extendidos)	Aumentan la ingestión	Antagonistas del receptor canabinoide
Serotonina (5-HT)	Cerebro anterior (VMH)	Disminuye la ingestión	Agonistas de 5-HT2C
Péptido YY (PYY)	Cerebro anterior (ARC)	Disminuye la ingestión	Agonistas de PYY(3-36)
Péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1)	Cerebro anterior (PVN)	Disminuye la ingestión	Exenatida y otros ligandos de GLP-1, inhibidores de DPP-IV
Grelina	Cerebro anterior (ARC)	Aumenta la ingestión	Antagonistas de grelina
Colecistocinina (CCK)	Cerebro posterior (AP)	Disminuye la ingestión	Agonistas de CCK
Amilina	Cerebro posterior (AP)	Disminuye la ingestión	Agonistas de amilina, pramlintida, análogos de amilina

En algunas modalidades, los métodos incluyen un primer

compuesto que hace blanco predominantemente en los centros del balance de energía del hipotálamo, tales como ARC, PVN, VM y LH. En algunas modalidades, los métodos incluyen un segundo compuesto que hace blanco predominantemente en los centros del balance de energía del cerebro posterior, tales como NST, AP e IPBN.

En algunas modalidades, estos compuestos son agentes antiobesidad. En algunas modalidades, los métodos pueden incluir el uso de uno o más agentes antiobesidad que actúan predominantemente en el cerebro anterior. En otras modalidades, los métodos pueden incluir el uso de uno o más agentes antiobesidad que actúan predominantemente sobre el cerebro posterior. Los agentes antiobesidad ejemplares incluyen un antagonista del receptor NPY1, un antagonista del receptor NPY5, una leptina o un agonista o análogo de leptina, un CNTF (por ejemplo, AXOKINE®), un antagonista de MCH, un agonista de MC4, un antagonista de CB-1 (por ejemplo, rimonabant), un agonista 5-HT2C, un agonista del receptor NPY2 (por ejemplo, un PYY(3-36) o un agonista de PYY(3-36)), una exendina o un agonista o análogo de exendina, una GLP-1 o agonista o análogo de GLP-1, un inhibidor de DPP-IV, un antagonista de grelina, una CCK o un agonista o análogo de CCK, y una amilina o agonista o análogo de amilina.

Como se ejemplifica en la presente, los agonistas y antagonistas que son agentes antiobesidad de la invención incluyen por ejemplo moléculas tales como péptidos, polipéptidos y agentes de molécula pequeña.

Los detalles de una o más modalidades de la invención se

indican en los dibujos anexos y la siguiente descripción. Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

Definiciones

Un "agente antiobesidad" es un compuesto capaz de reducir la disponibilidad de nutrientes para el cuerpo después de su administración. Un "agente inductor de peso" es un compuesto que aumentaría la disponibilidad de nutrientes para el cuerpo. En un aspecto, un agente inductor de peso es un antagonista de un agente antiobesidad.

Como se usa aquí, un agente antiobesidad que "actúa sobre una estructura del cerebro anterior implicada en la ingestión de alimento o la modulación del peso corporal", estimula o suprime la actividad de una región particular, por ejemplo núcleos o circuitos neuronales particulares en el cerebro anterior. Esta estimulación o supresión en el cerebro anterior reduce la disponibilidad de nutrientes para el cuerpo. Un agente antiobesidad que "actúa sobre una estructura del cerebro posterior implicada en la ingestión de alimento o la modulación del peso corporal", estimula o suprime la actividad de una región particular, por ejemplo núcleos o circuitos neuronales particulares en el cerebro posterior. Esta estimulación o supresión en el cerebro posterior reduce la disponibilidad de nutrientes para el cuerpo.

La "reducción de la disponibilidad de nutrientes" incluye cualquier medio mediante el cual el cuerpo reduce los nutrientes disponibles para el

cuerpo para almacenarlos como grasa. En otras palabras, la reducción de la disponibilidad de nutrientes puede ser mediante medios que incluyen, sin limitación, reducir el apetito, aumentar la saciedad, alterar la elección del alimento/aversión al sabor, aumentar el metabolismo o reducir o inhibir la absorción de los alimentos. Los mecanismos ejemplares que pueden ser alterados incluyen el retraso del vaciamiento gástrico o la disminución de la absorción del alimento en los intestinos.

El "aumento de la disponibilidad de nutrientes" incluye cualquier medio mediante el cual el cuerpo aumenta los nutrientes disponibles para el cuerpo para almacenarlos como grasa. En otras palabras, el aumento de la disponibilidad de nutrientes puede ser mediante medios que incluyen, sin limitación, aumentar el apetito, disminuir la saciedad, alterar la elección del alimento, disminuir la aversión al sabor, disminuir el metabolismo, o aumentar la absorción de los alimentos. Los mecanismos ejemplares que pueden ser alterados incluyen disminuir la hipomotilidad gástrica o aumentar la absorción del alimento en los intestinos.

Aunque la "obesidad" generalmente se define como un índice de masa corporal (BMI) por arriba de 30, para los fines de esta descripción, cualquier sujeto, incluyendo los sujetos con un BMI menor de 30, que necesita o desea reducir su peso corporal o prevenir la ganancia de peso corporal, está incluido en el alcance de "obeso". De esta manera, los sujetos con un BIM menor de 30 y 25 y mayor (considerado sobrepeso) o menor de 25, también están incluidos como los sujetos de la invención. La obesidad mórbida se

refiere a un BMI de 40 o mayor.

Con respecto a los métodos para reducir la disponibilidad de nutrientes, como se usa aquí, un "sujeto en necesidad del mismo" incluye sujetos que tienen sobrepeso o que son obesos o son obesos mórbidos, o desean perder peso. Además, los sujetos que son resistentes a la insulina, intolerantes a la glucosa o que tienen cualquier forma de diabetes mellitus (por ejemplo de tipo 1, 2, o diabetes gestacional), se pueden beneficiar de estos métodos para reducir la disponibilidad de nutrientes.

Con respecto a los métodos para aumentar la disponibilidad de nutrientes, como se usa aquí, un "sujeto en necesidad del mismo" incluye sujetos con falta de peso o con deseo de ganar peso.

Un "sujeto" incluye cualquier animal, incluyendo humanos, primates y otros mamíferos que incluyen ratas, ratones, mascotas como gatos, perros, ganado como caballos, reses, ovejas y cabras, así como también pollos, pavos y cualquier otro animal para el cual pueda ser de interés el peso corporal o la alteración de la composición del cuerpo.

Por "índice metabólico" se entiende la cantidad de energía liberada/gastada por unidad de tiempo. El metabolismo por unidad de tiempo puede ser estimado por el consumo de alimento, la energía liberada como calor, o el oxígeno usado en los procesos metabólicos. Cuando se desea perder peso generalmente es deseable tener un índice metabólico más alto. Por ejemplo, una persona con un índice metabólico alto puede ser capaz de gastar más energía (por ejemplo, el cuerpo quema más calorías) para realizar

una actividad, que una persona con un índice metabólico bajo para esa actividad.

Como se usa aquí, "masa magra" o "masa corporal magra" se refiere al músculo y el hueso. La masa corporal magra no necesariamente indica masa libre de grasa. La masa corporal magra contiene un pequeño porcentaje de grasa (aproximadamente 3%) dentro del sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), médula de los huesos y órganos internos. La masa corporal magra se mide en función de la densidad. Los métodos para medir la masa grasa y la masa magra incluyen, sin limitación, pesado debajo del agua, pletismografía de desplazamiento de aire, rayos x, exploraciones DEXA, MRI's y exploraciones de CT. En algunas modalidades, la masa grasa y la masa magra se miden usando pesado debajo del agua como se conoce en la técnica.

Por "distribución de grasa" se entiende la localización de los depósitos de grasa en el cuerpo. Tales localizaciones de los depósitos de grasa incluyen, por ejemplo, depósitos de grasa subcutánea, visceral y ectópica.

Por "grasa subcutánea" se entiende el depósito de líquidos debajo de la superficie de la piel. La cantidad de grasa subcutánea en un sujeto se puede medir usando cualquier método disponible para la medición de grasa subcutánea. Los métodos para medir la grasa subcutánea son conocidos en la técnica, por ejemplo los que se describen en la patente de EE. UU. No. 6,530,886, cuya totalidad se incorpora como referencia.

Por "grasa visceral" se entiende el depósito de grasa como tejido adiposo intraabdominal. La grasa visceral rodea los órganos vitales y puede ser metabolizada por el hígado para producir colesterol en la sangre. La grasa visceral se ha asociado con un aumento del riesgo de condiciones tales como el síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

Por "almacenamiento de grasa ectópica" se entiende depósitos de lípido dentro y alrededor de los tejidos y órganos que constituyen la masa corporal magra (por ejemplo, músculo esquelético, corazón, hígado, páncreas, riñones, vasos sanguíneos). Generalmente, el almacenamiento de grasa ectópica es una acumulación de lípidos fuera de los depósitos de tejido adiposo clásicos en el cuerpo.

Como se usa aquí y como es bien entendido en la técnica, el "tratamiento" es una propuesta para obtener resultados benéficos o deseados, incluyendo resultados clínicos. "Tratar" o "mitigar" una enfermedad, trastorno o condición, significa disminuir la magnitud o las manifestaciones clínicas indeseables de una condición, trastorno o estado patológico, o retrasar o alargar el tiempo de su avance en comparación con la ausencia del tratamiento del trastorno. Por ejemplo, en el tratamiento de la obesidad, un ejemplo de un resultado deseado del tratamiento es una disminución del peso corporal, por ejemplo una disminución de por lo menos 5% del peso corporal. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos benéficos o deseados incluyen, sin limitación, alivio o mejoramiento de uno o más síntomas,

disminución de la magnitud de la enfermedad, estabilización del estado patológico (esto es, que no haya empeoramiento), retraso o retardo del avance de la enfermedad, mejoramiento o mitigación del estado patológico, y remisión (parcial o total), ya sea detectable o no detectable. El "tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Además, el tratamiento no necesariamente ocurre con la administración de una dosis, sino que frecuentemente ocurre después de la administración de una serie de dosis. De esta manera, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva, una cantidad suficiente para mitigar, o una cantidad suficiente para tratar una enfermedad, trastorno o condición, en una o más tomas.

Como se usa aquí, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de los compuestos activos de la composición que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o humano, que es buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas del trastorno tratado. Los métodos novedosos de tratamiento de esta invención son para los trastornos conocidos para los para el expertos en la materia.

Como se usa aquí, el término "cantidad profilácticamente efectiva" significa la cantidad de compuestos activos de la composición que provocará la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o humano que es buscada por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, para prevenir el inicio de la obesidad o un trastorno, condición o

enfermedad relacionada con la obesidad en sujetos en riesgo de obesidad o trastorno, condición o enfermedad relacionada con la obesidad.

Como se usa aquí, las formas singulares "un/una" y "el/la", incluye referencias plurales a menos que se indique de otra manera o se aclare del contexto. Por ejemplo, como será evidente del contexto, "un" agonista de amilina puede incluir uno o más agonistas de amilina.

Como se usa aquí, un "análogo" se refiere a un péptido cuya secuencia fue derivada de un péptido de referencia base, por ejemplo amilina y calcitonina, e incluye inserciones, sustituciones, extensiones o supresiones de la secuencia de aminoácidos de referencia, por ejemplo que tiene por lo menos 50% o 55% de identidad de secuencia de aminoácidos con el péptido base; en otros casos, por ejemplo, que tiene por lo menos 70%, 80%, 90%, o 95% de identidad de secuencia de aminoácidos con el péptido base. Tales análogos pueden comprender sustituciones de aminoácido conservativas y no conservativas (incluyendo aminoácidos no naturales y formas L y D). Los análogos incluyen compuestos que tienen actividad agonista y compuestos que tienen actividad antagonista. Los análogos, como aquí se definen, también incluyen derivados.

Un "derivado" se define como un péptido de referencia o análogos, descritos arriba, que tienen una modificación química en uno o más de los grupos laterales de aminoácido, átomos de carbono α, grupo amino terminal o grupo de ácido carboxílico terminal. Una modificación química incluye, sin limitación, agregar porciones químicas, crear enlaces nuevos y

remover porciones químicas. Las modificaciones en los grupos laterales de aminoácido incluyen, sin limitación, acilación de grupos ε-amino de lisina, N-alquilación de arginina, histidina o lisina, alquilación de grupos de ácido carboxílico glutámico o aspártico, y desamidación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del amino terminal incluyen, sin limitación, modificaciones de desamino, N-alquilo inferior, N-di-alquilo inferior y N-acilo. Las modificaciones del amino terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones desamino, N-alquilo inferior, N-di-alquilo inferior y N-acilo, tales como alquilacilos, alquilacilos ramificados, alquilaril-acilos. Las modificaciones del grupo carboxi terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de amida, alquilamida inferior, dialquilamida, arilamida, alquilarilamida y éster de alquilo inferior. Alquilo inferior es alquilo de C1-C4. Además, uno o más grupos laterales o terminales se pueden proteger con grupos protectores conocidos para los expertos en la química de síntesis. El carbono α del aminoácido puede ser mono- o di-metilado.

En general, con respecto a una secuencia de aminoácidos, el término "modificación" incluye sustituciones, inserciones, alargamientos, supresiones y modificaciones, solas o en combinación. Los polipéptidos de la invención pueden incluir una o más modificaciones de un residuo de aminoácido "no esencial". En el contexto de la invención, un residuo de aminoácido "no esencial" es un residuo que se puede alterar, por ejemplo suprimir o sustituir, en la secuencia de aminoácidos novedosa, sin anular ni reducir sustancialmente la actividad (por ejemplo la actividad agonista) del

polipéptido (por ejemplo, el polipéptido análogo). Los polipéptidos de la invención pueden incluir supresiones de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos de aminoácido no esenciales. Los polipéptidos de la invención pueden incluir adiciones de por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más aminoácidos sin anular ni reducir sustancialmente la actividad del polipéptido.

Las sustituciones incluyen sustituciones de aminoácido conservativas. Una "sustitución de aminoácido conservativa" es aquella en la que el residuo de aminoácido es reemplazado con un residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral o características fisicoquímicas similares (por ejemplo, características electrostáticas, de unión de hidrógeno, isostéricas, hidrofóbicas). Los aminoácidos pueden ser naturales o no naturales. Las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares son conocidas en la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, metionina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, triptófano), cadenas laterales β-ramificadas (por ejemplo treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Las sustituciones también pueden incluir cambios no conservativos.

Por "aminoácido" o "residuo de aminoácido" se entiende aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales y aminoácidos modificados.

A menos que se diga lo contrario, cualquier referencia a un aminoácido, generalmente o específicamente por nombre, incluye los estereoisómeros D y L, si su estructura permite tales formas estereoisoméricas. Los aminoácidos naturales incluyen alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (Cys), glutamina (Gln), ácido glutámico (Glu), glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), serina (Ser), treonina (Thr), triptófano (Trp), tirosina (Tyr) y valina (Val). Los aminoácidos no naturales incluyen, sin limitación, homolisina, homoarginina, homoserina, ácido azetidincarboxílico, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, beta-alanina, ácido aminopropiónico, ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, ter-butilglicina, ácido 2,4-diaminoisobutírico, desmosina, ácido 2,2'-diaminopimélico, ácido 2,3-diaminopropiónico, N-etilglicina, N-etilasparagina, homoprolina, hidroxilisina, alo-hidroxilisina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilalanina, N-metilglicina, N-metilisoleucina, N-metilpentilglicina, N-metilvalina, naftalanina, norvalina, norleucina, ornitina, pentilglicina, ácido pipecólico y tioprolina. Aminoácidos no naturales adicionales incluyen residuos de aminoácido modificados que están bloqueados químicamente, de forma reversible o irreversible, o modificados químicamente sobre su grupo amino N-terminal o sus grupos de cadena lateral, tal como por ejemplo D y L aminoácidos N-metilados, o residuos en

donde los grupos funcionales de cadena lateral se modifican químicamente para dar otro grupo funcional. Por ejemplo, los aminoácidos modificados incluyen sulfóxido de metionina; metionina sulfona; éster beta-metílico de ácido aspártico, un aminoácido modificado de ácido aspártico; N-metilglicina, un aminoácido modificado de lisina; o alanina carboxamida, un aminoácido modificado de alanina. Residuos adicionales que se pueden incorporar se describen en Sandberg *et al., J. Med. Chem.* 41: 2481-91, 1998.

Se debe notar que en toda la solicitud las alternativas se escriben en grupos de Markush, por ejemplo cada posición de aminoácido que contiene más de un aminoácido posible. Específicamente, se contempla que cada miembro del grupo de Markush se debe considerar separadamente, comprendiendo así otra modalidad de la invención, y el grupo de Markush no se lee como una sola unidad.

Métodos de la invención

En un aspecto general, la invención provee métodos para reducir la disponibilidad de los nutrientes mediante la administración de una combinación de agentes antiobesidad. De esta manera, la invención provee métodos para el tratamiento de la obesidad y enfermedades, trastornos o condiciones relacionadas con la obesidad que se beneficiarían de una reducción de la disponibilidad de nutrientes. Dado el aumento de la eficacia cuando se utilizan en combinaciones, los métodos de la invención pueden permitir la administración de dosis más bajas de uno o más de los agentes

antiobesidad usados en combinación, en comparación con el uso del agente solo, tal como en la monoterapia.

Los métodos de la invención proveen la administración de una combinación de agentes antiobesidad. Se debe entender que la administración de los agentes "en combinación" significa proveer cada uno de los agentes al sujeto en necesidad del tratamiento. La administración de los agentes puede ser mediante una sola forma farmacéutica dosificada que contiene todos los agentes antiobesidad deseados, o separadamente con cada agente deseado en su propia forma farmacéutica.

Cuando se usan formas farmacéuticas separadas, los agentes antiobesidad individuales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, esto es, concurrentemente, o en tiempos espaciados, esto es, secuencialmente antes o después de la administración del otro agente antiobesidad del método. En algunas modalidades, la administración combinada incluye la administración de formas farmacéuticas separadas durante intervalos traslapados. Por ejemplo, el agente antiobesidad 1 se administra del día 1 al día 30, y el agente antiobesidad 2 se administra del día 20 al día 50. En otras modalidades, la administración combinada incluye la administración de formas farmacéuticas separadas en intervalos secuenciales no traslapados. Por ejemplo, el agente antiobesidad 1 se administra del día 1 al día 30, y el agente antiobesidad 2 se administra del día 35 al día 50. Por lo tanto, se entiende que la presente invención incluye todos estos regímenes de tratamientos simultáneos, alternantes o completamente separados durante

todo el tratamiento, y los términos "administración", "administrar", "administración en combinación" y "administración combinada" se interpretan correspondientemente.

En algunas modalidades, la invención provee métodos para reducir la disponibilidad de los nutrientes mediante la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento o la modulación del peso corporal, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento o la modulación del peso corporal. En algunos casos, los métodos de la invención aumentan o incrementan la eficacia de un agente antiobesidad que tiene eficacia limitada, si la tuviera, cuando se usa solo (monoterapia). En tales casos, los métodos de la invención aumentan o incrementan la eficacia de un agente antiobesidad, por ejemplo previniendo o retrasando la pérdida de eficacia por el uso continuo, o aumentando la potencia. Los métodos de la invención pueden permitir la administración de dosis más bajas de uno o más de los agentes antiobesidad usados en combinación, en comparación con el uso de cualquier agente solo.

En un aspecto, los métodos de la invención proveen un efecto contra la obesidad sinérgico entre los agentes administrados. Por consiguiente, en algunas modalidades, la administración de una combinación de agentes antiobesidad produce un efecto, por ejemplo una reducción de la disponibilidad de nutrientes, reducción del peso corporal, reducción de la

ingestión de alimento, aumento del metabolismo, que es mayor que la combinación de los resultados de la administración del agente antiobesidad solo (monoterapia).

En otro aspecto de la invención se proveen métodos que reducen o eliminan la resistencia de un sujeto a un agente antiobesidad, de tal manera que cuando se administra el agente, será capaz de provocar una respuesta contra la obesidad (por ejemplo, reducir la disponibilidad de nutrientes, reducir el peso, reducir la masa grasa). Por ejemplo, y sin desear limitarse por esta teoría o cualquier otra, se formula la hipótesis de que la resistencia a la leptina se puede deber a los altos niveles de leptina encontrados en los sujetos obesos (esto es, el cuerpo se ha desensibilizado a la leptina). Por lo tanto, un método de la invención comprende administrar un agente antiobesidad diferente de leptina (por ejemplo amilina o un agonista de amilina) para reducir el peso del sujeto, a fin de reducir o eliminar la resistencia a la leptina. Una vez conseguido esto, se puede administrar la leptina, ya sea sola o en combinación con un agente antiobesidad (por ejemplo amilina o un agonista de amilina), para obtener un mayor efecto contra la obesidad. Se contemplan otros medios para reducir el peso para disminuir la resistencia a la leptina, tales como dieta, ejercicio, otros fármacos de dieta, y dispositivos quirúrgicos.

En algunas modalidades, la invención está dirigida al suministro de un primer agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento o la modulación del peso

corporal, para preparar al cuerpo antes de la administración de un segundo agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento o modulación del peso corporal. En algunas modalidades, la administración del primer agente es durante varios días, semanas o incluso meses antes de la administración del segundo agente. En este punto, el segundo agente se puede administrar solo o combinado con el primer agente. En algunas modalidades, el primer agente antiobesidad es amilina o un agonista de amilina, y el segundo agente es una leptina o un agonista de leptina. En algunas modalidades, la concentración de leptina en el suero de un sujeto antes de la administración de los agentes antiobesidad es mayor de 10 ng/ml, en otras modalidades es mayor de 20 ng/ml.

En algunas modalidades se administra al sujeto una amilina o un agonista de amilina por lo menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 14 días, 21 días, 28 días o más, antes de la administración de una leptina o agonista de leptina. En algunas modalidades, antes de la administración de una leptina o un agonista de leptina, se administra al sujeto una amilina o un agonista de amilina, hasta que la concentración de leptina en el suero del sujeto sea de aproximadamente 4 ng/ml, menor de 4 ng/ml, menor de 2 ng/ml, menor de 1 ng/ml, o menor de aproximadamente 0.5 ng/ml. En algunas modalidades se administra una leptina o un agonista de leptina en una cantidad de terapia de reemplazo para obtener concentraciones casi fisiológicas de leptina en el plasma.

En otro aspecto de la presente invención se proveen métodos para reducir el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos, en donde el método comprende administrar al sujeto una combinación de agentes antiobesidad en cantidades efectivas para reducir el peso del sujeto.

En algunas modalidades de la invención, los métodos de la invención se usan para aumentar el índice metabólico en un sujeto, disminuir una reducción del índice metabólico en un sujeto, o conservar el índice metabólico en un sujeto. En algunas modalidades, el índice metabólico puede implicar el uso preferencial de la grasa corporal como fuente de energía sobre el tejido corporal magro. En un aspecto, la masa corporal magra no disminuye después de la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En otro aspecto, la reducción en la masa corporal magra es disminuida o prevenida después de la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En otro aspecto más, la masa corporal magra aumenta después de la administración de la combinación de agentes antiobesidad. Dicha preferencia por la grasa como fuente de energía puede ser determinada comparando la cantidad de tejido graso con el tejido corporal magro, determinada midiendo el peso corporal total y el contenido de grasa al principio y final del periodo de tratamiento. Un aumento en el índice metabólico es un uso más alto de calorías u otra fuente de energía por un sujeto durante un periodo, en comparación con el uso de las calorías u otra fuente de energía por el sujeto durante otro periodo bajo condiciones idénticas o sustancialmente similares, sin la administración de la combinación de

agentes antiobesidad. En algunas modalidades, el índice metabólico aumenta por lo menos aproximadamente 5% en un sujeto, en otras modalidades el índice metabólico aumenta por lo menos aproximadamente 10%, 15%, 20% 25%, 30%, o 35% en un sujeto, en comparación con el uso de calorías u otra fuente de energía por el sujeto durante otro periodo bajo condiciones idénticas o sustancialmente similares, sin la administración de la combinación de agentes antiobesidad. El aumento del índice metabólico se puede medir usando por ejemplo un calorímetro respiratorio. Como se usa en estas modalidades, una cantidad efectiva de los agentes antiobesidad es una cantidad efectiva de cada agente para aumentar el índice metabólico en un sujeto cuando se administra en combinación, en comparación con un sujeto que no recibe los agentes o recibe solo uno de los agentes.

En otra modalidad se provee un método para reducir la disminución del índice metabólico en un sujeto. Tal disminución en el índice metabólico puede ser el resultado de cualquier condición o régimen nutricional o físico que produce una disminución del índice metabólico, por ejemplo debido a una dieta reducida en calorías, una dieta restringida, o pérdida de peso. Una dieta restringida incluye admisiones o prohibiciones, o ambas, sobre los tipos de alimento o las cantidades de alimento, o ambas cosas, permitidos en una dieta, no necesariamente basada en calorías. Por ejemplo, en dietas individuales el cuerpo se compensa con un índice metabólico reducido basado en la ingestión calórica más baja. En esencia, el cuerpo regula negativamente el requerimiento de alimento, subsistiendo así con

menos alimento. Conforme continúa la dieta, se reduce el umbral de ingestión calórica. Cuando termina la dieta, típicamente el individuo gana peso comiendo una dieta normal, debido al umbral de ingestión calórica reducido y al índice metabólico basal más bajo (NIH Technology Assessment Conference Panel (1992) *Ann. Intern. Med.* 116:942-949; Wadden (1993) *Ann. Intern. Med.* 119:688-693). En un aspecto, se provee un método para reducir la pérdida del índice metabólico en un sujeto, en donde la pérdida del índice metabólico es el resultado de una dieta reducida en calorías o pérdida de peso. Utilizando dicho método, la reducción del índice metabólico del sujeto disminuye por lo menos aproximadamente 10%, 15%, 20% 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 95%. Para tales métodos puede ser deseable administrar la combinación de agentes antiobesidad en el momento en que se inicia la condición o régimen nutricional o físico que conllevan a una pérdida o reducción del índice metabólico. Sin embargo, también se contempla que la administración de los agentes comience antes de que inicie la condición o régimen nutricional o físico. En un caso, el índice metabólico se mide usando un calorímetro respiratorio. Una cantidad efectiva de los agentes antiobesidad, según se usa en esta modalidad, es una cantidad de cada agente efectiva para disminuir la reducción del índice metabólico en un sujeto cuando se administran en combinación.

En otro aspecto se proveen métodos para reducir las mesetas metabólicas, en donde el método comprende administrar a un sujeto cantidades efectivas de agentes antiobesidad en combinación. En algunas

modalidades, el sujeto está perdiendo peso, o ha perdido peso, por ejemplo debido a una dieta reducida en calorías, aumento del ejercicio, o una combinación de los mismos. Por "meseta metabólica" se entiende el intervalo de tiempo de un índice metabólico estable mientras el cuerpo se ajusta a los cambios en la entrada calórica o de energía. Los cambios de la entrada o gasto calórico pueden ser por ejemplo el resultado de dietas reducidas en calorías o de un aumento de la actividad física. Tales mesetas se pueden observar, por ejemplo, durante un régimen de pérdida de peso cuando la pérdida de peso se retarda o se detiene. En algunas modalidades, un método de la presente invención reduce la duración de una meseta metabólica en un sujeto, en comparación con la duración de la meseta metabólica en un sujeto por lo demás idéntico durante el mismo periodo, bajo condiciones idénticas o sustancialmente similares, sin la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En otras modalidades, un método de la presente invención reduce la frecuencia de las mesetas metabólicas en comparación con la frecuencia de las mesetas metabólicas en un sujeto por lo demás idéntico durante el mismo periodo, bajo condiciones idénticas o sustancialmente similares, sin la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En otras modalidades, un método de la presente invención retrasa el inicio de una meseta metabólica en comparación con el inicio de una meseta metabólica en un sujeto por lo demás idéntico durante el mismo periodo, bajo condiciones idénticas o sustancialmente similares, sin la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En algunas modalidades, las mesetas

metabólicas se identifican por medio de periodos programados de pérdida de peso reducida o nula. En algunas modalidades, se reduce por lo menos una meseta metabólica. En otras modalidades se reducen por lo menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, o diez mesetas metabólicas. En otro aspecto, las mesetas metabólicas se retrasan un día en comparación con un sujeto al que no se le administra la combinación de agentes antiobesidad, bajo condiciones idénticas o similares. En otros aspectos, las mesetas metabólicas se retrasan 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 10 días, 2 semanas o 3 semanas en un sujeto.

En otras modalidades se provee un método para conservar el índice metabólico de un sujeto. En algunas modalidades, el sujeto puede estar en riesgo de perder el índice metabólico, por ejemplo debido al inicio de una dieta reducida en calorías, dieta restringida, o pérdida de peso anticipada. Una conservación del índice metabólico es el mantenimiento del grado de uso de las calorías u otra fuente de energía por un sujeto durante un periodo, en comparación con el grado de uso de las calorías u otra fuente de energía por un sujeto por lo demás idéntico durante el mismo periodo, bajo condiciones idénticas o sustancialmente similares, sin la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En un aspecto, el índice metabólico se mantiene dentro del 15% del índice metabólico del sujeto antes del inicio del evento que resulta en la disminución del índice metabólico. En otros aspectos, el índice metabólico se mantiene dentro del 10%, dentro del 7%, dentro del 5%, dentro del 3%, o menos, del índice metabólico del sujeto. En un aspecto, la

combinación de agentes antiobesidad se administra al comienzo de una dieta reducida en calorías, dieta restringida o régimen de ejercicio.

Los índices metabólicos pueden ser determinados usando cualquier método disponible para determinar dichos índices, por ejemplo usando un calorímetro respiratorio. Tales métodos y dispositivos para probar los índices metabólicos son conocidos y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. Nos. 4,572,208, 4,856,531, 6,468,222, 6,616,615, 6,013,009, y 6,475,158. Alternativamente, el índice metabólico de un animal se puede determinar midiendo la cantidad de tejido magro contra el tejido graso catabolizado por el animal después del periodo de dieta. De esta manera, se puede medir el peso corporal total y el contenido de grasa al final del periodo de dieta. En las ratas, un método usado frecuentemente para determinar la grasa corporal total es retirar quirúrgicamente la almohadilla de grasa retroperitoneal, un cuerpo de grasa localizado en el retroperitoneo, el área entre la pared abdominal posterior y el peritoneo parietal posterior, y pesarla. El peso de la almohadilla se considera directamente relacionado con el porcentaje de grasa corporal del animal. Puesto que la relación entre el peso corporal y la grasa corporal en las ratas es lineal, los animales obesos tienen un porcentaje correspondientemente más alto de grasa corporal y peso de la almohadilla de grasa retroperitoneal.

En otro aspecto de la presente invención se proveen métodos para reducir la masa grasa aumentando el índice metabólico en un sujeto, en donde los métodos comprenden administrar una combinación de agentes

antiobesidad en cantidades efectivas para reducir la masa grasa aumentado el índice metabólico del sujeto. La masa grasa se puede expresar como un porcentaje de la masa corporal total. En algunos aspectos, la masa de grasa se reduce por lo menos 1%, por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, o por lo menos 25% durante el tratamiento. En un aspecto, la masa magra del sujeto no disminuye durante el tratamiento. En otro aspecto, la masa magra del sujeto se mantiene o aumenta durante el tratamiento. En otro aspecto, el sujeto está en una dieta reducida en calorías o en una dieta restringida. Por "dieta reducida en calorías" se entiende que el sujeto está ingiriendo menos calorías por día en comparación con la dieta normal del mismo sujeto. En un caso, el sujeto está consumiendo por lo menos 50 calorías menos por día. En otros casos, el sujeto está consumiendo por lo menos 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, o 1000 calorías menos por día.

En algunas modalidades de la presente invención se provee un método para alterar la distribución de grasa en un sujeto, en donde el método comprende administrar una combinación de agentes antiobesidad en cantidades efectivas para alterar la distribución grasa en el sujeto. En un aspecto, la alteración resulta de un aumento del metabolismo de la grasa visceral o ectópica, o ambas, en el sujeto. En algunas modalidades, el método implica el metabolismo de la grasa visceral o ectópica, o ambas, a una velocidad por lo menos aproximadamente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, o 50% mayor que para la grasa subcutánea. En un aspecto, los

métodos producen una distribución de grasa favorable. En algunas modalidades, la distribución de grasa favorable es una relación aumentada de grasa subcutánea a grasa visceral, grasa ectópica, o ambas. En un aspecto, el método incluye un aumento de la masa corporal magra, por ejemplo como resultado de un aumento de la masa celular muscular.

En otras modalidades se proveen métodos para reducir la cantidad de grasa subcutánea en un sujeto, en donde el método comprende administrar a un sujeto en necesidad el mismo una combinación de agentes antiobesidad en cantidades efectivas para reducir la cantidad de grasa subcutánea en el sujeto. En un caso, la cantidad de grasa subcutánea se reduce en un sujeto en por lo menos aproximadamente 5%. En otros casos, la cantidad de grasa subcutánea se reduce por lo menos aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, o 50%, en comparación con el sujeto antes de la administración de los agentes antiobesidad.

Los métodos aquí descritos se pueden usar para reducir la cantidad de grasa visceral en un sujeto. En un caso, la grasa visceral se reduce por lo menos aproximadamente 5% en un sujeto. En otros casos, la grasa visceral se reduce en el sujeto por lo menos aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, o 50%, en comparación con el sujeto antes de la administración de la combinación de agentes antiobesidad. La grasa visceral se puede medir mediante cualquier medio disponible para determinar la cantidad de grasa visceral en un sujeto. Tales métodos incluyen, por ejemplo, tomografía abdominal por medio de exploración de CT y MRI. Otros métodos

para determinar la grasa visceral se describen por ejemplo en las patentes de EE. UU. Nos. 6,864,415, 6,850,797, y 6,487,445.

En algunas modalidades se provee un método para prevenir la acumulación de grasa ectópica o reducir la cantidad de grasa ectópica en un sujeto, en donde el método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una combinación de agentes antiobesidad en cantidades efectivas para prevenir la acumulación de grasa ectópica o para reducir la cantidad de grasa ectópica en el sujeto. En un caso, la cantidad de grasa ectópica se reduce en el sujeto por lo menos aproximadamente 5%, en comparación con el sujeto antes de la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En otros casos, la cantidad de grasa ectópica se reduce en el sujeto por lo menos aproximadamente 10% o por lo menos aproximadamente 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, o 50%. Alternativamente, la cantidad de grasa ectópica se reduce proporcionalmente 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%, en comparación con la grasa subcutánea en un sujeto. La grasa ectópica se puede medir en un sujeto usando cualquier método disponible para medir la grasa ectópica.

En otras modalidades se proveen métodos para producir una distribución de grasa más favorable en un sujeto, en donde el método comprende administrar a un sujeto una combinación de agentes antiobesidad en cantidades efectivas para producir una distribución de grasa favorable. En algunas modalidades, la administración de una combinación de agentes antiobesidad reduce la cantidad de grasa visceral o grasa ectópica, o ambas,

en un sujeto. Por ejemplo, la administración de una combinación de agentes antiobesidad, en donde por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento o modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento o modulación del peso corporal, o ambas. En algunas modalidades, los métodos reducen preferentemente la cantidad de grasa visceral o ectópica, o una combinación de ambas, sobre la reducción de la grasa subcutánea. Tales métodos producen una relación más alta de grasa subcutánea a grasa visceral o grasa ectópica. Tales relaciones mejoradas pueden reducir el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, el síndrome de ovario poliquístico, el síndrome metabólico, o cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, la grasa ectópica o visceral es metabolizada en una proporción 5% mayor que la grasa subcutánea. En otras modalidades, la grasa ectópica o visceral es metabolizada en una proporción por lo menos 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, o 100%, mayor que la grasa subcutánea.

En otros aspectos, los métodos de la invención incluyen el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de agentes antiobesidad, administrados en combinación con glucorticosteroides. Los glucorticosteroides tienen el efecto adverso de aumentar la masa grasa y disminuir la masa magra. Por consiguiente, se contempla que la combinación

de agentes antiobesidad se puede usar en conjunto con los glucorticosteroides en condiciones en donde es benéfico el uso de glucorticosteroides.

También se proveen métodos para reducir el peso de un sujeto con obesidad mórbida reduciendo primero el peso del sujeto a un valor por debajo de la obesidad mórbida, administrando después al sujeto una combinación de agentes antiobesidad en cantidades efectivas para reducir más el peso del sujeto. Los métodos para reducir el peso del sujeto por debajo de la obesidad mórbida incluyen reducir la ingestión calórica, aumentar la actividad física, terapia farmacológica, cirugía bariátrica, tal como cirugía de derivación gástrica, o cualquier combinación de los métodos precedentes. En un aspecto, la administración de la combinación de agentes antiobesidad también reduce el peso del sujeto. En otras modalidades se proveen métodos para reducir el índice de masa corporal en un sujeto que tiene un índice de masa corporal de 40 o menos, administrando una combinación de agentes antiobesidad en cantidades efectivas para reducir más el peso del sujeto.

Por reducir el peso se entiende que el sujeto pierde una parte de su peso corporal total durante el tratamiento, ya sea que el curso del tratamiento sea de días, semanas, meses o años. Alternativamente, la reducción del peso se puede definir como una disminución en la proporción de masa grasa a masa magra (en otras palabras, el sujeto ha perdido masa grasa, pero mantiene o gana masa magra, sin que sea necesaria una pérdida correspondiente en el peso corporal total). Una cantidad efectiva de los

agentes antiobesidad administrados en combinación en estas modalidades, es una cantidad efectiva para reducir el peso corporal del sujeto durante el tratamiento, o alternativamente una cantidad efectiva para reducir el porcentaje de masa grasa del sujeto durante el tratamiento. En algunas modalidades, el peso corporal del sujeto se reduce durante el tratamiento por lo menos aproximadamente 1%, por lo menos aproximadamente 5%, por lo menos aproximadamente 10%, por lo menos aproximadamente 15%, o por lo menos aproximadamente 20%. Alternativamente, el porcentaje de masa grasa del sujeto se reduce durante el tratamiento por lo menos 1%, por lo menos 5%, por lo menos 10%, por lo menos 15%, por lo menos 20%, o por lo menos 25%.

En algunas modalidades, los métodos para reducir la disponibilidad de nutrientes en un sujeto, por ejemplo reducción de peso, comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de los agentes antiobesidad en una dosis de bolo una o más veces al día. Una dosis de bolo es una dosis intermitente de medicamento (a diferencia de una infusión continua). A un sujeto se le pueden administrar una o más dosis de bolo al día. La dosis de bolo puede ser la misma, no importa cuando se administre al sujeto, o se puede ajustar de tal manera que se le administre al sujeto una dosis de bolo más grande en ciertas horas del día en comparación con otras. Con algunas formulaciones, por ejemplo formulaciones de liberación sostenida, la dosis de bolo se puede administrar menos frecuentemente, por ejemplo una vez cada tres días, una vez a la semana, dos veces al mes, una

vez al mes. Además, preferiblemente, el tiempo entre las dosis de bolo es suficientemente largo para permitir que el fármaco administrado en la dosis de bolo previa se despeje de la corriente sanguínea del sujeto.

En otras modalidades, los métodos para reducir la disponibilidad de nutrientes en un sujeto, por ejemplo reducir el peso, comprenden administrar al sujeto una cantidad efectiva de los agentes antiobesidad en dosis continuas. Por dosis continuas se entiende la infusión continua del medicamento, por ejemplo por inyección intravenosa o parche transdérmico. Alternativamente, una dosis continua se puede administrar por vía oral en forma de una cápsula o tableta de liberación controlada que libera el fármaco en el sistema del sujeto durante un periodo. Cuando se administra por medio de una dosis continua, el fármaco es liberado durante un periodo de aproximadamente 1 hora; en algunos casos el fármaco es liberado durante un periodo de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, o 24 horas.

Por "administrados en combinación" se entiende que los agentes antiobesidad se administran como una sola administración, simultáneamente como dosis separadas, o se administran secuencialmente. La administración secuencial se refiere a administrar uno de los agentes antiobesidad antes o después de un agente antiobesidad. En algunas modalidades, el primer agente antiobesidad se administra aproximadamente 30 minutos antes o después del otro agente antiobesidad, en otras modalidades, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 horas antes o después del otro agente antiobesidad. Cualquiera de los agentes antiobesidad

administrados se pueden administrar como una dosis de bolo o como una dosis continua.

La presente invención también está dirigida a métodos para aumentar la termogénesis en un sujeto, el método comprendiendo administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas. La termogénesis es el proceso de liberar calorías como calor aumentando el índice metabólico del cuerpo. La termogénesis es activada por mecanismos que incluyen suplementos, nutrición, ejercicios y exposición al frío.

La presente invención también está dirigida a métodos para aumentar el metabolismo oxidativo de un sujeto, el método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas. El metabolismo oxidativo es el proceso mediante el cual se utiliza el oxígeno para hacer energía a partir de carbohidratos (azúcares).

En otro aspecto se provee un método para inducir una sensación de plenitud en un sujeto, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas.

En otro aspecto se provee un método para controlar el hambre en un sujeto, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas.

En un aspecto adicional se provee un método para prolongar la sensación de saciedad en un sujeto, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la

ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas.

En un aspecto adicional se provee un método para reducir la ingestión calórica reduciendo el tamaño de una comida, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas.

En otro aspecto se provee un método para controlar la ingestión de alimento de un sujeto, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas.

En otro aspecto se provee un método para asegurar o ayudar a cumplir una dieta reducida en calorías o restrictiva a un sujeto, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un

agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas.

En un aspecto adicional se provee un método para ajustar el valor prescrito de un sujeto de tal manera que la propensión del cuerpo a la homeostasis se ajusta a un valor prescrito más sano, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas.

En un aspecto adicional se provee un método para mantener la pérdida de peso o mantener el peso perdido, en donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas. En otras modalidades de este aspecto de la invención, la pérdida de peso se mantiene reajustando el valor prescrito del sujeto.

Además, en algunas modalidades, la administración de los

agentes antiobesidad en combinación produce un efecto sinérgico en cualquiera de los métodos aquí descritos. Además, en algunas modalidades, la administración de los agentes antiobesidad en combinación resulta en un requerimiento de dosis más bajo para por lo menos uno de los agentes, con el mismo efecto.

En algunas modalidades, los métodos de la invención son de uso en el tratamiento o prevención de condiciones o trastornos metabólicos que se benefician de una reducción en la disponibilidad de nutrientes. Por consiguiente, estos métodos pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de la obesidad, diabetes (por ejemplo diabetes de tipo 2 o no dependiente de insulina, diabetes de tipo 1, y diabetes gestacional), trastornos de la alimentación, síndrome de resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular.

En algunas modalidades se proveen métodos de uso en la alteración de la distribución de grasa, reducción de masa grasa, o ambas, en un sujeto. Por consiguiente, los sujetos para quienes es benéfico alterar la composición del cuerpo también se pueden beneficiar de los presentes métodos. La alteración de la composición del cuerpo, como se usa aquí, incluye perder o mantener la grasa corporal, minimizando la pérdida, mantenimiento o ganancia de masa corporal magra. En tales situaciones el peso puede aumentar y también puede disminuir. Por consiguiente, los sujetos pueden ser magros, con sobrepeso, u obesos, como estos términos se usan generalmente en la técnica. Los métodos de la invención también

pueden incluir reducir la grasa en el tejido no adiposo economizando la masa magra. Los usos de este método incluyen tratar enfermedades tales como esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o lipodistrofia.

Los métodos aquí descritos utilizan la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, en combinación con la administración de por lo menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del cerebro posterior implicadas en la ingestión de alimento, la modulación del peso corporal, o ambas, para el control, prevención o tratamiento de tales condiciones o trastornos.

En otro aspecto se proveen métodos que estimulan la ingestión de alimento, promueven la ganancia de peso corporal, o ambas, mediante la administración de agentes que actúan sobre el cerebro anterior y el cerebro posterior. En tales métodos, se administran a un sujeto agentes inductores de peso, en combinación y en cantidades efectivas para estimular la ingestión de alimento, promover la ganancia de peso, o ambas cosas, en el sujeto. Estos métodos son particularmente benéficos para enfermedades y trastornos como la caquexia y anorexia, y otras enfermedades de desgaste caracterizadas por la pérdida del apetito, disminución de la ingestión de alimento y pérdida de peso corporal en un sujeto. Los agentes inductores de peso ejemplares incluyen agonistas del receptor NPY1, agonistas del receptor NPY5, antagonistas de leptina, agonistas de MCH, antagonistas de MC4, agonistas

del receptor canabinoide, antagonistas de 5-HT2C, antagonistas de exendina, antagonistas de GLP-1, agonistas de grelina, antagonistas de CCK, y antagonistas de amilina. Por consiguiente, algunas modalidades proveen métodos para estimular la ingestión de alimento, promover la ganancia de peso corporal, o ambas cosas, en un sujeto en necesidad de lo mismo, que comprenden administrar al sujeto por lo menos dos o más agentes inductores de peso.

Con respecto a la administración de agentes inductores de peso, los agentes inductores de peso se administran como una sola administración, simultáneamente como dosis separadas, o se administran secuencialmente. Cuando se usan formas farmacéuticas separadas, los agentes inductores de peso individuales se pueden administrar esencialmente al mismo tiempo, esto es, concurrentemente, o en tiempos espaciados, por ejemplo secuencialmente antes o después de la administración del agente inductor de peso del método. En algunas modalidades, el primer agente inductor de peso se administra aproximadamente 30 minutos antes o después del otro agente inductor de peso, en otras modalidades aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 horas antes o después del otro agente inductor de peso. En algunas modalidades la administración en combinación incluye la administración de formas farmacéuticas separadas durante intervalos traslapados. Por ejemplo, el agente inductor de peso 1 se administra del día 1 al día 30 y el agente inductor de peso 2 se administra del día 20 al día 50. En otras modalidades, la administración en combinación incluye la administración de formas

farmacéuticas separadas en intervalos secuenciales no traslapados. Por ejemplo, el agente inductor de peso 1 se administra del día 1 al día 30, y el agente inductor de peso 2 se administra del día 35 al día 50. Por lo tanto, se entiende que la presente invención incluye todos estos regímenes de tratamientos simultáneos, alternantes o completamente separados durante todo el tratamiento. Cualquiera de los agentes inductores de peso administrados se puede administrar como una dosis de bolo o como una dosis continua.

Además, en algunas modalidades, la administración de los agentes inductores de peso en combinación produce un efecto sinérgico en cualquiera de los aspectos de la invención. Además, en algunas modalidades la administración de los agentes inductores de peso en combinación da como resultado un requerimiento de dosis más bajo para al menos uno de los agentes, con el mismo efecto.

Por consiguiente, una modalidad es un método de tratamiento de la obesidad o reducción del peso corporal en un sujeto en necesidad del mismo, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina, o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina, o un agonista de leptina, y el peso corporal del sujeto se reduce por lo menos 10%, 12%, 15%, 20%, 30%, 40%, o incluso 50%.

Modalidades adicionales incluyen las siguientes.

Modalidad 1. Un método de tratamiento de la obesidad en un sujeto, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina (esto es, un agente de amilina), y el otro es por lo menos un agente antiobesidad que es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina (esto es, un agente de leptina); y en donde el peso corporal del sujeto se reduce por lo menos 10%.

Modalidad 2. Un método de reducción del peso corporal de un sujeto, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina; y en donde los agentes antiobesidad se administran en cantidades efectivas para reducir por lo menos 10% el peso corporal del sujeto.

Modalidad 3. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 o 2, en donde el agente antiobesidad de amilina es un agonista de amilina.

Modalidad 4. El método de acuerdo con la modalidad 3, en donde el agonista de amilina comprende un análogo de amilina.

Modalidad 5. El método de acuerdo con la modalidad 4, en

donde el análogo de amilina comprende pramlintida.

Modalidad 6. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde el agente antiobesidad de leptina es un agonista de leptina.

Modalidad 7. El método de acuerdo con la modalidad 6, en donde el agonista de leptina comprende un análogo de leptina.

Modalidad 8. El método de acuerdo con la modalidad 7, en donde el análogo de leptina comprende leptina humana madura.

Modalidad 9. El método de acuerdo con la modalidad 8, en donde el análogo de leptina comprende metreleptina.

Modalidad 10. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 9, en donde la cantidad efectiva del agente de amilina y la cantidad efectiva del agente de leptina comprenden una cantidad tal que cuando se administra a dicho sujeto el agente de amilina en combinación con el agente de leptina, se obtiene una pérdida de peso mayor que la pérdida de peso obtenida cuando se administra cualquier agente solo.

Modalidad 11. El método de acuerdo con la modalidad 10, en donde los dos agentes se administran al mismo tiempo.

Modalidad 12. El método de acuerdo con la modalidad 11, en donde los dos agentes se mezclan entre sí.

Modalidad 13. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 12, en donde el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 90 microgramos a 400 microgramos, dos veces al

día.

Modalidad 14. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 13, en donde el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 150 microgramos a 375 microgramos, dos veces al día.

Modalidad 15. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 180 microgramos a 360 microgramos, dos veces al día.

Modalidad 16. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 15, en donde el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 360 microgramos dos veces al día.

Modalidad 17. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 180 microgramos dos veces al día.

Modalidad 18. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 17, en donde la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 1.0 miligramo a 6.0 miligramos, dos veces al día.

Modalidad 19. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 18, en donde la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 1.25 miligramos a 5.0 miligramos, dos veces al día.

Modalidad 20. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 19, en donde la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 2.0 miligramos a 3.0 miligramos, dos veces al día.

Modalidad 21. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 1.25 miligramos dos veces al día.

Modalidad 22. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 21, en donde la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 2.5 miligramos dos veces al día.

Modalidad 23. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 12, en donde el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 90 microgramos a 400 microgramos, dos veces al día, y la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina se administra a una dosis de 1.0 miligramos a 6.0 miligramos, dos veces al día.

Modalidad 24. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 12, en donde el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 180 microgramos a 360 microgramos, dos veces al día; y la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina se administra a una dosis de 1.25 miligramos a 2.5 miligramos, dos veces al día, o de 1.25 miligramos a 5.0 miligramos, dos veces al día.

Modalidad 25. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde los dos agentes se administran al mismo

tiempo.

Modalidad 26. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 25, en donde la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina es una forma farmacéutica seca, y la amilina, análogo de amilina o agonista de amilina es una forma farmacéutica líquida.

Modalidad 27. El método de acuerdo con la modalidad 26, en donde la forma farmacéutica seca de leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se reconstituye con la forma farmacéutica líquida de amilina, análogo de amilina o agonista de amilina.

Modalidad 28. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 26 y 27, en donde la forma farmacéutica seca es una forma farmacéutica liofilizada.

Modalidad 29. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 28, en donde las formas farmacéuticas de los agentes de amilina y leptina se preparan separadamente pero se envasan juntas.

Modalidad 30. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 29, en donde los agentes de amilina y leptina están en cartuchos de cámaras separadas.

Modalidad 31. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 30, en donde los agentes de amilina y leptina están en cámaras separadas de una jeringa con cámaras antes de la reconstitución del agente de leptina.

Modalidad 32. El método de acuerdo con cualquiera de las

modalidades 1 a 31, que comprende adicionalmente por lo menos un agente antiobesidad seleccionado del grupo que consiste en un antagonista del receptor NPY1, un antagonista del receptor NPY5, un agonista del receptor NPY2, un agonista del receptor NPY4, un CNTF, un agonista/modulador de CNTF, un derivado de CNTF, un antagonista de MCH1R, un antagonista de MCH2R, un agonista de melanocortina 4, un agonista del receptor MC4, un antagonista/agonista inverso del receptor canabinoide (CB-1), un antagonista de grelina, un agonista de 5HT2c, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor del transporte de serotonina, una exendina, un derivado de exendina, un agonista de exendina, un GLP-1, un análogo de GLP-1, un agonista de GLP-1, un inhibidor de DPP-IV, un antagonista opioide, un antagonista de orexina, un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 5, un antagonista/agonista inverso de histamina 3, topiramato, una CCK, un análogo de CCK, un agonista de CCK, y un PYY(3-36), un análogo de PYY(3-36), y un agonista de PYY(3-36).

Modalidad 33. El método de acuerdo con la modalidad 32, en donde el agente antiobesidad adicional es fentermina, rimonabant, sibutramina o topiramato.

Modalidad 34. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde se reduce la masa de grasa corporal del sujeto.

Modalidad 35. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 34, en donde el sujeto tiene por lo menos una condición seleccionada del grupo que consiste en obesidad, un trastorno relacionado

con la obesidad, una enfermedad relacionada con la obesidad, sobrepeso, una condición relacionada con la obesidad, diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, lipodistrofia, esteatohepatitis no alcohólica, una enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico y síndrome metabólico.

Modalidad 36. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 35, en donde el BMI es mayor de 25.

Modalidad 37. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 36, en donde el BMI es de 25 a 35.

Modalidad 38. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 37, en donde el BMI es de 25 a 40.

Modalidad 39. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 38, en donde el BMI es de 25 a 45.

Modalidad 40. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 39, en donde el BMI es de 35 a 45.

Modalidad 41. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 40, en donde el BMI se reduce a menos de 30.

Modalidad 42. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 41, en donde el BMI se reduce a menos de 25.

Modalidad 43. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 42, en donde el BMI se reduce a lo normal.

Modalidad 44. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 43, en donde se logra pérdida de peso en el transcurso de 4 semanas de tratamiento.

Modalidad 45. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 44, en donde se logra pérdida de peso en el transcurso de 8 semanas de tratamiento.

Modalidad 46. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 45, en donde se logra pérdida de peso en el transcurso de 12 semanas de tratamiento.

Modalidad 47. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 46, en donde se logra pérdida de peso en el transcurso de 20 semanas de tratamiento.

Modalidad 48. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 47, en donde se logra pérdida de peso en el transcurso de 24 semanas de tratamiento.

Modalidad 49. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde el sujeto es un humano.

Modalidad 50. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 49, en donde el sujeto es un humano obeso.

Modalidad 51. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 50, en donde el sujeto es un humano adulto femenino.

Modalidad 52. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 51, en donde la pérdida de peso se reduce por lo menos 12%.

Modalidad 53. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 52, en donde la pérdida de peso se reduce por lo menos

15%.

Modalidad 54. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 53, en donde la pérdida de peso se reduce por lo menos 10% en el transcurso de 8 semanas de tratamiento.

Modalidad 55. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 54, en donde la pérdida de peso se reduce por lo menos 10% en el transcurso de 12 semanas de tratamiento.

Modalidad 56. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 55, en donde la pérdida de peso se reduce por lo menos 10% en el transcurso de 20 semanas de tratamiento.

Modalidad 57. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 56, en donde la pérdida de peso se reduce por lo menos 15% en el transcurso de 40 semanas de tratamiento.

Modalidad 58. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 57, en donde el agente de amilina y el agente de leptina se administran en el transcurso de dos horas antes de una comida.

Modalidad 59. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 58, en donde el agente de amilina y el agente de leptina se administran en el transcurso de una hora antes de una comida.

Modalidad 60. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 59, en donde el agente de amilina y el agente de leptina se administran en el transcurso de 15 minutos antes de una comida.

Modalidad 61. El método de acuerdo con cualquiera de las

modalidades 1 a 60, en donde el agente de amilina y el agente de leptina se administran antes del desayuno.

Modalidad 62. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 61, en donde el agente de amilina y el agente de leptina se administran antes de la cena.

Modalidad 63. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 62, en donde la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 500 pg/ml a 2000 pg/ml.

Modalidad 64. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 63, en donde la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 750 pg/ml a 1500 pg/ml.

Modalidad 65. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 64, en donde la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración máxima en el plasma sanguíneo de aproximadamente 1500 pg/ml.

Modalidad 66. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 65, en donde la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 20 pg/ml a 100 pg/ml.

Modalidad 67. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 66, en donde la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 25 pg/ml a 90 pg/ml.

Modalidad 68. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 67, en donde la cantidad efectiva del agente de leptina logra

una concentración en el plasma sanguíneo de 25 pg/ml a 90 pg/ml.

Modalidad 69. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 68, en donde la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 500 pg/ml a 2000 pg/ml, y la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 20 pg/ml a 100 pg/ml.

Modalidad 70. El método de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 69, que comprende adicionalmente administrar el agente de amilina o leptina solo para mantener o continuar la reducción del peso corporal.

Modalidad 71. Un método de reducción del peso corporal de un sujeto, que comprende administrar por lo menos una amilina, un agonista de amilina o un análogo de amilina, en una cantidad y tiempo efectivos para sensibilizar al sujeto en necesidad de lo mismo a la leptina, y después administrar una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina, para reducir el peso corporal del sujeto por lo menos 10%.

Modalidad 72. Un método de reducción del peso corporal de un sujeto, que comprende administrar por lo menos una amilina, un agonista de amilina o un análogo de amilina, y una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina, para reducir el peso corporal del sujeto por lo menos 10%, y después administrar cualquiera de una amilina, un agonista de amilina o un análogo de amilina, o una leptina, un derivado de leptina, o un agonista de leptina, solo.

Modalidad 73. Una composición farmacéutica para usarse en el método de cualquiera de las modalidades 1 a 72, en donde la composición comprende una cantidad efectiva de un agonista de amilina y una cantidad efectiva de un agonista de leptina.

Modalidad 74. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad, o para efectuar una pérdida de peso en un sujeto en necesidad de lo mismo, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de un agonista de amilina y una cantidad efectiva de un agonista de leptina de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 73.

Modalidad 75. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad, o para efectuar una pérdida de peso en un sujeto en necesidad de lo mismo, en donde la composición comprende una cantidad efectiva de un agonista de amilina y una cantidad efectiva de un agonista de leptina, y en donde la cantidad efectiva comprende una cantidad tal que, cuando los agentes se administran en combinación a dicho sujeto, se logra una pérdida de peso mayor que la pérdida de peso lograda cuando cualquiera de los agentes se administra solo.

Modalidad 76. El uso de una composición que comprende un agonista de amilina y un agonista de leptina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad o para efectuar pérdida de peso, de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 75.

Los agentes antiobesidad para usarse en la presente invención incluyen leptina, derivados de leptina, leptina recombinante y agonistas de

leptina. La leptina (derivado del griego *leptos*, que significa delgado) es una hormona producida predominantemente por células grasas. En los humanos obesos, los niveles sanguíneos de leptina generalmente se correlacionan con la cantidad de grasa almacenada en el cuerpo. Generalmente a mayor cantidad de grasa es mayor la cantidad de leptina. Las concentraciones de leptina en el suero de la mayoría de los humanos con obesidad son altas, y sin desear limitarse por teoría, se piensa que existe un estado de resistencia a la leptina (Mantzoros *et al.* (2000) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85:4000-4002). A pesar de los intentos terapéuticos de usar leptina para tratar la obesidad, el efecto de la leptina humana recombinante ha sido limitado, en el mejor de los casos, para causar la pérdida de peso en individuos obesos. Excepciones a esto incluyen el tratamiento de individuos con deficiencia congénita de leptina y el tratamiento de individuos con lipoatropatía; véase por ejemplo Heymsfield *et al.* (1999), *JAMA* 282:1568-1575, Farooqi *et al.* (1999), *N. Engl. J. Med.* 341:879-884, y la publicación de patente de EE. UU. No. 2005/0020496.

Leptinas ejemplares, derivados de leptina, leptinas recombinantes y agonistas de leptina para usarse en los métodos y composiciones aquí descritas incluyen, sin limitación, la secuencia de aminoácidos de la metionil leptina humana recombinante madura (llamada aquí rmetHu-Leptin 1-146 o Metreleptin), que tiene la secuencia de aminoácidos: M V P I Q K V Q D D T K T L I K T I V T R I N D I S H T Q S V S S K Q K V T G L D F I P G L H P I L T L S K M D Q T L A V Y Q Q I L T S M P S R N V I Q I S N D L E N L R D L L H V L A F S K S C H L P W A S G L E T L

D S L G G V L E A S G Y S T E V V A L S R L Q G S L Q D M L W Q L D L S P G C (SEQ ID NO: 191).

En algunas modalidades, la leptina se administra en forma de terapia de reemplazo a fin de obtener concentraciones cercanas a las fisiológicas de leptina en el plasma. Se estima que la dosis de reemplazo fisiológico de leptina es de aproximadamente 0.02 mg/kg de peso corporal por día para varones de todas las edades; aproximadamente 0.03 mg/kg de peso corporal por día para mujeres menores de 18 años; y aproximadamente 0.04 mg/kg de peso corporal para mujeres adultas. Cuando se intentan obtener concentraciones casi fisiológicas de leptina, por ejemplo, se puede tratar a un sujeto con 50 por ciento de la dosis de reemplazo estimada durante el primer mes de tratamiento, 100 por ciento de la dosis de reemplazo durante el segundo mes de tratamiento, 200 por ciento de la dosis de reemplazo durante el tercer mes de tratamiento, etcétera. Los niveles de leptina en el suero se pueden medir mediante los métodos conocidos, que incluyen por ejemplo el uso de inmunoensayos disponibles comercialmente.

Un aspecto de la invención es que la grasa se reduce por medio de tal administración de amilina para tratar la resistencia a la leptina. Una vez que mejora (disminuye) la resistencia a la leptina, la leptina se puede administrar para tratar adicionalmente la obesidad.

Las proteínas de leptina y las composiciones que contienen proteína de leptina que son adecuadas para usarse en los métodos y composiciones aquí descritas, son conocidas e incluyen, sin limitación, leptina

humana recombinante (PEG-OB, Hoffman La Roche) y metionil leptina humana recombinante (Amgen). Las proteínas, análogos, derivados, preparaciones, formas farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, dosis y vías de administración de la leptina, se han descrito previamente en las siguientes publicaciones de patente que se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todo propósito: patentes de EE. UU. Nos. 5,552,524; 5,552,523; 5,552,522; 5,521,283, 5,935,810; 6,001,968; 6,429,290; 6,350,730; 6,936,439; 6,420,339; 6,541,033; publicaciones de patente de EE. UU. Nos. 2005/0176107; 2005/0163799; y publicaciones de solicitud de PCT Nos. WO 96/05309, WO 96/40912; WO 97/06816, WO 00/20872, WO 97/18833, WO 97/38014, WO 98/08512, WO 98/28427, WO 98/46257, WO 00/09165, WO 00/47741 y WO 00/21574.

Los agonistas y antagonistas de leptina son conocidos. Por ejemplo, los agonistas de leptina se describen en las publicaciones de patente de EE. UU. Nos. 2004/0072219, 2003/049693, 2003/0166847, 2003/0092126, y las patentes de EE. UU. Nos. 6,777,388 y 6,936,439. Los antagonistas de leptina se describen por ejemplo en las publicaciones de patente de EE. UU. Nos. 2004/0048773, 2002/0160935, y en la patente de EE. UU. No. 6,399,745. Los medios para analizar el agonismo o antagonismo de leptina se describen por ejemplo en las patentes de EE. UU. Nos. 6,007,998 y 5,856,098. Estas patentes son ejemplares y se incorporan aquí como referencia en su totalidad y para todo propósito.

Los agentes antiobesidad para usarse en la presente invención

también incluyen amilina y agonistas de amilina. La amilina es una hormona péptido de 37 aminoácidos que es secretada conjuntamente con insulina de las células beta pancreáticas en respuesta a estímulos de nutrientes. La amilina humana (hAmylin) tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: Lys-Cys-Asn-Thr-Ala-Thr-Cys-Ala-Thr-Gln-Arg-Leu-Ala-Asn-Phe-Leu- Val-His-Ser-Ser-Asn-Asn-Phe-Gly-Ala-Ile-Leu-Ser-Ser-Thr-Asn-Val-Gly-Ser-Asn-Thr-Tyr (SEQ ID NO: 1). La amilina de rata (rAmylin) tiene la siguiente secuencia: KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY (SEQ ID NO:2). En los métodos aquí descritos se contempla el uso de amilinas de cualquier especie.

Se ha encontrado sorprendentemente que la modulación de los niveles efectivos de amilina *in vivo*, por ejemplo utilizando amilina, agonistas de amilina y antagonistas de amilina, puede modular los niveles efectivos de grelina *in vivo*.

Los agonistas de amilina contemplados en el uso de la invención incluyen los que se describen en las patentes de EE. UU. Nos. 5,686,411, 6,114,304, y 6,410,511, que se incorporan aquí como referencia en su totalidad y para todo propósito. Tales compuestos incluyen los que tienen la fórmula I:

$^{1}A_1$-X-Asn-Thr-^{5}Ala-Thr-Y-Ala-Thr-^{10}Gln-Arg-Leu-B_1-Asn-^{15}Phe-Leu-C_1-D_1-E_1-$^{20}F_1$-G_1-Asn-H_1-Gly-$^{25}I_1$-J_1-Leu-K_1-L-$_1$-^{30}Thr-M_1-Val-Gly-Ser-^{35}Asn-Thr-Tyr-Z (SEQ ID NO: 3),

en donde A_1 es Lys, Ala, Ser o hidrógeno;

B_1 es Ala, Ser o Thr;

C_1 es Val, Leu o Ile;

D_1 es His o Arg;

E_1 es Ser o Thr;

F_1 es Ser, Thr, Gln o Asn;

G_1 es Asn, Gln o His;

H_1 es Phe, Leu o Tyr;

I_1 es Ala o Pro;

J_1 es Ile, Val, Ala o Leu;

K_1 es Ser, Pro, Leu, Ile o Thr;

L_1 es Ser, Pro o Thr;

M_1 es Asn, Asp, o Gln;

X y *Y* son residuos de aminoácido seleccionados independientemente que tienen cadenas laterales que se unen químicamente una con otra para formar un enlace intramolecular; y

Z es amino, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino, arilamino, aralquilamino, alquiloxi, ariloxi o aralquiloxi.

Las cadenas laterales adecuadas para *X* y *Y* incluyen grupos derivados de alquil sulfhidrilos que pueden formar enlaces disulfuro; alquil ácidos y alquil aminas que pueden formar lactamas cíclicas; alquil aldehídos o alquil halogenuros y alquil aminas que se pueden condensar y se pueden reducir para formar un puente de alquil amina; o cadenas laterales que se pueden unir para formar un enlace de alquilo, alquenilo, alquinilo, éter o

tioéter. Las cadenas de alquilo preferidas incluyen grupos de alquilo inferior que tienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono.

Un aspecto adicional de la presente invención está dirigida a análogos de agonista de la SEQ ID NO: 3 que no tienen puente, y en donde *X* y *Y* se seleccionan independientemente de Ala, Ser, Cys, Val, Leu e Ile, o ésteres y éteres de alquilo, arilo o aralquilo de Ser o Cys.

También están incluidos dentro del alcance de esta invención los derivados biológicamente activos de los análogos de agonista anteriores, en los que la estereoquímica de aminoácidos individuales puede estar invertida de (L)/S a (D)/R en uno más sitios específicos.

También se incluyen dentro del alcance de esta invención los análogos de agonista modificados por glicosilación de los residuos de Asn, Ser o Thr.

Los análogos de agonista biológicamente activos de amilina que contienen menos carácter de péptido están incluidos dentro del alcance de esta invención. Tales peptidomiméticos pueden incluir por ejemplo una o más de las siguientes sustituciones para enlaces de --CO--NH--amida: depsipéptidos (--CO--O--), iminometilenos (--CH2--NH--), trans-alquenos (--CH=CH--), beta-enaminonitrilos (--C(=CH--CN)--NH--), tioamidas (--CS--NH--), tiometilenos (--S--CH2-- o --CH2--S--), metilenos (--CH2--C2--) y retro-amidas (--NH--CO--).

Los compuestos de esta invención forman sales con varios ácidos y bases inorgánicas y orgánicas. Tales sales incluyen sales

preparadas con ácidos orgánicos e inorgánicos, por ejemplo HCl, HBr, H_2SO_4, H_3PO_4, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido maleico, ácido fumárico y ácido alcanforsulfónico. Las sales preparadas con bases incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metal alcalino (como las sales de sodio y potasio) y sales de metal alcalinotérreo (como las sales del calcio y magnesio). Se prefieren las sales de acetato, clorhidrato y trifluoroacetato.

En toda la solicitud, las secuencias de aminoácidos pueden ser referidas como aminoácidos en la posición *a*, a la posición *b* adyacente a un péptido de referencia. Por ejemplo, 1-7 hAmylin se refiere a la secuencia de aminoácidos de la posición 1 a la posición 7, inclusive, de la amilina humana (SEQ ID NO: 1), el péptido de referencia en este ejemplo. La modificación del péptido de referencia se puede mostrar como la posición de modificación adyacente a la modificación. Por ejemplo, (^{2}Asp ^{7}Lys) 1-7 hAmylin representa la secuencia de aminoácidos en las posiciones 1 a 7 de amilina humana con una modificación de Cys a Asp en la posición 2, y una modificación de Cys a Lys en la posición 7. Como otro ejemplo, ^{18}Arg^{25,28}Pro-h-amilina representa la secuencia de aminoácidos de amilina humana con una modificación de His a Arg en la posición 18, una modificación de Ala a Pro en la posición 25, y una modificación de Ser a Pro en la posición 28.

Los compuestos ejemplares incluyen, sin limitación, des-^{1}Lys-h-amilina (SEQ ID NO: 4), ^{28}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 5), ^{25,28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 6), ^{18}Arg^{25,28}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 7), y des-

$^{1}Lys^{18}Arg^{25,28}Pro$-h-amilina (SEQ ID NO: 8), todos los cuales muestran actividad de amilina *in vivo* en animales de prueba tratados (por ejemplo, provocando hiperlactemia marcada después de hiperglucemia). Además de tener actividades características de amilina, también se ha encontrado que algunos de los compuestos preferidos de la invención tienen características más deseables de solubilidad y estabilidad en comparación con la amilina humana. Los ejemplos de estos compuestos incluyen $^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$ Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 9), ^{25,28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 10), y $^{18}Arg^{25,28}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 7).

Otros compuestos incluyen $^{18}Arg^{25,28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 11), des-$^{1}Lys^{18}Arg^{25,28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 12), des-$^{1}Lys^{25,28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 13), $^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 14), $^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 15), $^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 16), des-$^{1}Lys^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 17), $^{18}Arg^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 18), $^{18}Arg^{23}Leu^{25,28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 19), $^{18}Arg^{23}Leu^{25,28}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 20), $^{17}Ile^{23}Leu^{25,28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 21), $^{17}Ile^{25,28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 22), des-$^{1}Lys^{17}Ile^{23}Leu^{25,28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 23), $^{17}Ile^{18}Arg^{23}$Leu-h-amilina (SEQ ID NO: 24), $^{17}Ile^{18}Arg^{23}Leu^{26}Val^{29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 25), $^{17}Ile^{18}Arg^{23}Leu^{25}Pro^{26}Val^{28,29}$Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 26), $^{13}Thr^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{28}Leu^{29}Pro^{31}$Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 27), $^{13}Thr^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{29}Pro^{31}$Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 28), des-

^{1}Lys^{13}Thr^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{28}Pro^{31}Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 29), ^{13}Thr^{18}Arg^{21}His^{23}Leu^{26}Ala^{29}Pro^{31}Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 30), ^{13}Thr^{18}Arg ^{21}His^{23}Leu^{28,29}Pro^{31}Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 31), y ^{13}Thr ^{18}Arg^{21}His^{23}Leu^{25}Pro^{26}Ala^{28,29}Pro^{31}Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 32).

Los análogos de agonista de amilina útiles incluyen los identificados en la publicación de la solicitud de PCT No. WO 93/10146, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

Los agonistas de amilina útiles en la invención también pueden incluir fragmentos de amilina y sus análogos como se describe arriba, así como también los descritos en EP 289287, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia. Los agonistas de amilina también pueden ser compuestos que tienen por lo menos 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, o 99 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la SEQ ID NO: 1 que tiene actividad de amilina. Los agonistas de amilina también incluyen moléculas pequeñas, moléculas no peptídicas, por ejemplo las basadas en la química de moléculas pequeñas. La "actividad de amilina" como se usa aquí, incluye la capacidad de la amilina para alterar los niveles de grelina en el cuerpo. Los agonistas de amilina también incluyen análogos de amilina que tienen inserciones, supresiones, extensiones o sustituciones en por lo menos una o más posiciones de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1. El número inserciones, supresiones o sustituciones de aminoácido puede no ser mayor de 5, 10, 15, 20, 25, o 30. Las inserciones, extensiones o sustituciones pueden ser con otros aminoácidos naturales, aminoácidos sintéticos, peptidomiméticos u otros

compuestos químicos. Los agonistas de amilina contemplados en la invención también pueden ser calcitoninas, tales como calcitoninas de teleósteo y sus análogos, así como también péptidos relacionados con el gen de calcitonina (CGRP) y sus análogos.

Los agonistas de amilina también incluyen los polipéptidos (llamados aquí péptidos LHC (extremo C de bucle de hélice)) descritos en la solicitud de patente de EE. UU. No. 60/543,275 y en la solicitud de PCT No. PCT/US2005/004631, presentada el 11 de febrero de 2005, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia, así como también sus análogos y derivados. Los péptidos LHC para usarse en la invención actúan como un agonista de por lo menos un efecto biológico de calcitonina, amilina, CGRP, o cualquier combinación de los tres aquí descritos, o se unen a por lo menos uno de los receptores de amilina, calcitonina o CGRP. La actividad de unión del receptor y la actividad biológica de los péptidos LHC se describen en la solicitud de patente de EE. UU. No. 60/543,275 y en la solicitud de PCT No. PCT/US2005/004631. En un aspecto general, estos agonistas de polipéptido tienen por lo menos una región de bucle de amilina o calcitonina y análogos de las mismas, una región de hélice α de por lo menos una porción de una región hélice α de calcitonina o análogos de las mismas, o una región de hélice α que tiene una porción de una región hélice α de amilina y una región hélice α de calcitonina o sus análogos respectivos, y una cola C-terminal de amilina o calcitonina o análogos de las mismas, con la condición de que la cola C-terminal de calcitonina o análogo de calcitonina no sea prolina (Pro),

hidroxiprolina (Hyp), homoserina (Hse), ni derivados de Hse.

En algunas modalidades, estos péptidos LHC tienen una región de bucle de amilina o análogo de amilina, por lo menos una porción de una región hélice α de calcitonina o análogo de calcitonina, y una cola C-terminal de amilina o análogo de amilina. En otras modalidades, estos péptidos LHC tienen una región de bucle de calcitonina o análogo de calcitonina, por lo menos una porción de una región hélice α de calcitonina o análogo de calcitonina, y una cola C-terminal de amilina o análogo de amilina. En otras modalidades, estos péptidos LHC tienen una región de bucle de amilina o análogo de amilina, por lo menos una porción de una región hélice α de amilina o análogo de amilina y por lo menos una porción de una región hélice α de calcitonina o análogo de calcitonina, y una cola C-terminal de amilina o análogo de amilina. En otras modalidades, estos péptidos LHC tienen una región de bucle de calcitonina o análogo de calcitonina, por lo menos una porción de una región hélice α de una amilina o análogo de amilina y por lo menos una porción de una región hélice α de calcitonina o análogo de calcitonina, y una cola C-terminal de amilina o análogo de amilina. En otras modalidades, estos péptidos LHC tienen una región de bucle de amilina o análogo de amilina, una porción de una región hélice α de calcitonina o análogo de calcitonina, o por lo menos una porción de una región hélice α de una amilina o de análogo de amilina y por lo menos una porción de una región hélice α de calcitonina o de análogo de calcitonina, y una cola C-terminal de calcitonina o de análogo de calcitonina.

En algunas modalidades, la región de bucle de estos péptidos LHC también puede comprender no más de una, dos, tres o cuatro modificaciones que incluyen sustituciones, inserciones o supresiones del bucle de amilina o calcitonina, y análogos de las mismas. Además, se contempla que estos péptidos LHC pueden tener modificaciones adicionales en la porción N-terminal del bucle que comprenden una región de N-tapa, que puede tener características hidrofóbicas, hidrofílicas tales como acetilo, isocaproilo, ácido 3,6-dioxioctanoico, o ácido 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanaminasuccinímico. Las modificaciones también pueden incluir uno, dos, tres, o más aminoácidos adicionales. Esta es un área que permite demasiadas modificaciones para mencionarlas, pero será entendida por el experto en la materia basándose en lo que se ejemplifica adicionalmente en la presente solicitud.

Adicionalmente, estos péptidos LHC también se pueden modificar por medio de alteraciones químicas tales como amidación, glicosilación, acilación, sulfación, fosforilación, acetilación y ciclización. Tales alteraciones químicas se pueden hacer mediante métodos químicos o bioquímicos, y también por medio de procesos *in vivo*, o cualquier combinación de los mismos. Los derivados de estos péptidos LHC también pueden incluir conjugación con uno o más polímeros o sustituyentes de molécula pequeña. Un tipo de conjugación de polímero es el enlace o unión de polímeros de polietilenoglicol ("PEG"), poliaminoácidos (por ejemplo, poli-his, poli-arg, poli-lys, etcétera), o cadenas de ácido graso de varias longitudes

hacia el extremo N o C o cadenas laterales de residuos de aminoácido del polipéptido. Los sustituyentes de moléculas pequeña incluyen alquilos cortos y alquilos restringidos (por ejemplo, ramificados, cíclicos, fusionados, adamantilo), y grupos aromáticos. Además, los residuos básicos tales como R y K se pueden reemplazar con homoR y homoK, citrulina, u ornitina, para mejorar la estabilidad metabólica del péptido. Los péptidos para usarse en la invención incluyen formas de ácido y también de amida.

En algunas modalidades, la región de hélice α de los péptidos LHC comprende por lo menos cuatro aminoácidos consecutivos de una región de hélice α de calcitonina o análogo de calcitonina. En otra modalidad, la región de hélice α comprende por lo menos 5, 6, 7, u 8 aminoácidos consecutivos de una región de hélice α de calcitonina o análogo de calcitonina. En otras modalidades, la región de hélice α comprende por lo menos 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o más aminoácidos consecutivos de una región de hélice α de calcitonina o análogo de calcitonina. En algunas modalidades, cuando el número de aminoácidos consecutivos es menor de 8, se contempla que la región de hélice α comprenda también por lo menos 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, o más aminoácidos consecutivos de una región de hélice α de amilina o análogo de amilina. En algunas modalidades se contempla que, a menos aminoácidos de calcitonina o análogo de calcitonina, serán más los aminoácidos de una amilina o análogo de amilina que se puedan encontrar en la región de hélice α de los compuestos novedosos. El número de aminoácidos que comprenden la

región de hélice α puede ser aproximadamente de 10 a 23 aminoácidos. Por consiguiente, la región de hélice α puede ser de 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, o 23 aminoácidos de longitud. Además, los aminoácidos proveerían de aproximadamente tres a aproximadamente seis vueltas helicoidales α. Se contempla además que la región de hélice α de los compuestos también puede comprender no más de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez modificaciones que incluyen sustituciones, inserciones o supresiones de la región de hélice α de calcitonina o amilina, y análogos de las mismas.

En algunas modalidades, la cola C-terminal de los péptidos LHC comprende por lo menos los últimos seis, cinco o cuatro aminoácidos de amilina o calcitonina, y análogos de las mismas. En algunas modalidades, la cola C-terminal de los compuestos novedosos comprende por lo menos una porción del extremo C-terminal que tiene una vuelta β. En algunas modalidades, la vuelta β es introducida por la combinación de aminoácidos Gly-Ser. Por consiguiente, los péptidos LHC pueden tener un extremo C-terminal que comprende una porción de una cola C-terminal de amilina o calcitonina (y análogos de las mismas) que tiene Gly-Ser o que empieza en Gly-Ser.

En algunas modalidades, la cola C-terminal de los péptidos LHC también puede comprender no más uno, dos o tres modificaciones que incluyen sustituciones, inserciones o supresiones del bucle de amilina o calcitonina, y análogos de las mismas. Además, se contempla que los

péptidos LHC pueden tener modificaciones adicionales en la porción C-terminal de la cola C-terminal que pueden incluir, por ejemplo, L-octilglicina, 4ABU (ácido 4-aminobutírico), 9Anc (ácido 9-aminononanoico), ácido 3,6-dioxioctanoico o ácido 1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanaminasuccinímico. La modificación puede incluir también uno, dos, tres o más aminoácidos adicionales. Los tipos de modificación contemplados en esta área serán entendidos por el experto en la materia basándose en lo que se ejemplifica adicionalmente en la presente solicitud.

En un aspecto, una región de bucle se define como aquella región que se encuentra en el extremo N-terminal que comprende por lo menos 5 a 8 aminoácidos, en donde el primer y último aminoácido son capaces de crear un enlace, por ejemplo, los residuos en las posiciones 2-7 de amilina, o los residuos en las posiciones 1-7 de calcitonina, y sus regiones correspondientes en sus análogos respectivos. En otro aspecto, una región de hélice α se define como la porción interna de amilina o calcitonina flanqueada por la región de bucle y la cola C-terminal que forma estructuralmente una hélice α, por ejemplo, los residuos en las posiciones 8-23 de amilina, o los residuos en las posiciones 8-27 de calcitonina, y sus regiones correspondientes en sus análogos respectivos. En otro aspecto, una cola C-terminal se define como aquella región después de la hélice α, por ejemplo los residuos en las posiciones 33-37 de amilina, o más grande, como los residuos en las posiciones 27-37 o los residuos en las posiciones 27 o 28 a 32 de calcitonina. Incluidas en los péptidos LHC están las formas tanto

amido como ácida de los compuestos descritos.

La amilina y calcitonina, como aquí se definen, incluyen todas las variaciones nativas y de especie. Los ejemplos de amilina y calcitonina incluyen, sin limitación: amilina humana (SEQ ID NO: 1), amilina de rata (SEQ ID NO: 2), calcitonina de salmón (sCT) CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRTNTGSGTP (SEQ ID NO: 33), y calcitonina humana (hCT) CGNLSTCMLGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP (SEQ ID NO: 34).

En un aspecto general, los péptidos LHC comprenden por lo menos una región de bucle, una región de hélice α y una cola C-terminal. La región de bucle comprende una secuencia amino que comprende la fórmula (II) secuencia X-Xaa1 –Y, en donde *X* y *Y* son capaces de crear un enlace y son residuos seleccionados independientemente que tienen cadenas laterales que están, o que son capaces de estar, químicamente unidas entre sí para formar un enlace intramolecular, tal como por ejemplo un enlace disulfuro; un enlace amido; una lactama cíclica formada por ejemplo por un alquilo ácido y una alquilamina; un puente de alquilamina o imina formada por ejemplo condensando y reduciendo alquilaldehídos o halogenuros de alquilo y alquil aminas; y un enlace de alquilo, alquenilo, alquinilo, éter o tioéter, formado por ejemplo por unión de cadenas laterales. Las cadenas de alquilo pueden incluir grupos de alquilo inferior que tienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, el enlace intramolecular puede ser un enlace disulfuro, amida, imina, amina, alquilo y

alqueno. En algunas modalidades, *X* y *Y* de la fórmula (II) se seleccionan independientemente de Ser, Asp, Glu, Lys, Orn (ornitina), o Cys. En algunas modalidades, *X* y *Y* de la fórmula (II) son Cys y Cys. En otras modalidades, *X* y *Y* de fórmula (II) son Ser y Ser. En otras modalidades, *X* y *Y* de la fórmula (II) son Asp y Lys o Lys y Asp.

La secuencia Xaa1 de fórmula (II) comprende una secuencia de 3, 4, 5, o 6 aminoácidos entre *X* y *Y*. En algunas modalidades, la secuencia Xaa1 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una región con uno o más residuos que contienen hidroxilo, sustituidos o no sustituidos, próximos a Y. Por ejemplo, la región del residuo que contiene hidroxilo puede tener por lo menos 2 de los 3 aminoácidos adyacentes a Y que son Ser o Thr. Los otros aminoácidos de la secuencia Xaa1 pueden ser cualquier aminoácido. En algunas modalidades, la secuencia es Xaa1 es de 3 aminoácidos. En otras modalidades, la secuencia Xaa1 es de 4 aminoácidos. En otras modalidades, la secuencia Xaa1 es de 5 aminoácidos. En otras modalidades, la secuencia Xaa1 es de 6 aminoácidos. Por consiguiente, Xaa1 de la fórmula (II) puede ser representado por Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7 (SEQ ID NO: 35). En algunas modalidades, Xaa2, Xaa3, Xaa4, cualesquiera dos, o los tres, pueden estar ausentes. En algunas modalidades, Xaa5, Xaa6 y Xaa7 comprenden la región del residuo que contiene hidroxi. Por lo tanto, por lo menos dos de los tres aminoácidos pueden ser una Ser, Hse, Thr, alo-Treonina (aloThr), d-Treonina (d-Thr), u otro análogo no natural de los mismos. Xaa2 puede ser cualquier aminoácido o puede estar ausente, Xaa3

puede ser cualquier aminoácido o puede estar ausente, Xaa4 puede ser cualquier aminoácido o estar ausente, Xaa5 puede ser cualquier aminoácido si Xaa6 es Ser o Thr y Xaa7 es Ser o Thr, Xaa6 puede ser cualquier aminoácido si Xaa5 es Ser o Thr y Xaa7 es Ser o Thr, Xaa7 puede ser cualquier aminoácido si Xaa5 es Ser o Thr y Xaa6 es Ser o Thr. Por consiguiente, en algunas modalidades, Xaa1 puede ser representado con Xaa2 ausente, Xaa3 es Ala, Gly, Ser, Asp o está ausente, Xaa4 es Asn, Ala, Asp, Gly o está ausente; Xaa5 es Ala, Leu, Thr, o Ser; Xaa6 es Ala, Ser, o Thr; y Xaa7 es Ala, Ser, Val, Hse, ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-metilbutanoico (Ahb), ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-metilpentanoico (Ahp), d-Thr, Thr, o un derivado de los mismos. En otras modalidades, Xaa1 puede estar representado con Xaa2 ausente, Xaa3 es Ser, Gly, o está ausente, Xaa4 es Asn o Asp, Xaa5 es Ala, Ser, Thr o Leu, Xaa6 es Ala, Thr o Ser, y Xaa7 es Ser, d-Thr, aloThr o Thr. En algunas modalidades, la región de bucle de fórmula (II) comprende las representaciones de Xaa1 anteriormente descritas en donde Xaa3 es Ala, en donde Xaa3 es Ser, o en donde Xaa3 es Gly. Alternativa o adicionalmente, la región de bucle comprende las representaciones de Xaa1 anteriormente descritas en donde Xaa4 es Ala, en donde Xaa4 es Asn, en donde Xaa4 es Asp, o en donde Xaa4 es Gly. Alternativa o adicionalmente, la región de bucle comprende las representaciones de Xaa1 anteriormente descritas en donde Xaa5 es Ala, en donde Xaa5 es Thr, o en donde Xaa5 es Leu. Alternativa o adicionalmente, la región de bucle comprende las representaciones de Xaa1 anteriormente

descritas en donde Xaa6 es Ser o en donde Xaa6 es Ala. Alternativa o adicionalmente, la región de bucle comprende las representaciones de Xaa1 anteriormente descritas en donde Xaa7 es Thr o en donde Xaa7 es d-Thr. Además, se contempla que no se pueden hacer más de una, dos o tres modificaciones, tales como sustituciones, inserciones, supresiones o derivaciones de la región de bucle.

Los ejemplos de la región de bucle de la invención incluyen, sin limitación, CNTATC (SEQ ID NO:36); CATATC (SEQ ID NO:37); CDTATC (SEQ ID NO:38); CGTATC (SEQ ID NO:39); CNAATC (SEQ ID NO:40); CNTSTC (SEQ ID NO:41); CNTA-dThr-C (SEQ ID NO:42); CNTA-T(OPO3H2)-C (SEQ ID NO:43); CNTASC (SEQ ID NO:44); CNTAAC (SEQ ID NO:45); CNTAVC (SEQ ID NO:46); CNTA-Hse-C (SEQ ID NO:47); CNTA-Ahb-C (SEQ ID NO:48); CNTA-Ahp-C (SEQ ID NO:49); CSNLSTC (SEQ ID NO:50); CGNLSTC (SEQ ID NO:51); CANLSTC (SEQ ID NO:52); CSALSTC (SEQ ID NO:53); CSNASTC (SEQ ID NO:54); CSNLATC (SEQ ID NO:55); y CSNLSAC (SEQ ID NO:56). Como se indicó anteriormente, también se contempla que no puede haber más de una, dos o tres modificaciones tales como sustituciones, inserciones, supresiones o derivaciones de la región de bucle.

La región de bucle de los péptidos LHC también puede comprender modificaciones o aminoácidos adicionales en el extremo N-terminal. Tales modificaciones incluyen la adición de compuestos tales como Lys, Ala, Phe, Ile, Ser, Octilglicina, Isocap, ácido Fmoc-3,6-dioxioctanoico,

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

PATENTE DE INVENCIÓN 10-70926

ácido Fmoc-1-amino-4,7,10-trioxa-13-tridecanaminasuccinímico, acetilo, o grupos para mejorar la solubilidad, suministro, señalización. Los bucles modificados ejemplares incluyen la adición de Lys a la secuencia de Xaa1, o la adición de Ile a la secuencia de Xaa1. Por ejemplo, la región de bucle modificada puede ser KCNTATC (SEQ ID NO: 57). En algunas modalidades las adiciones o modificaciones en el extremo N-terminal de la región de bucle pueden cambiar la región de bucle. Por ejemplo, la región de bucle puede ser modificada de la siguiente manera: ciclo(2,7) 1-7 hAmylin; ciclo(^{2}Asp ^{7}Lys) 1-7 hAmylin, N-isocaproil 1-7 hAmylin, N-3,6-dioxaoctanoil 1-7 hAmylin, L-Octilglicina 1-7 hAmylin, Acetil (^{2}Agy, ^{7}Agy) 1-7 hAmylin, en donde Agy es alilglicina, Acetil (^{1}Ala) 1-7 hAmylin, (^{1}Thr ^{3}Asp) 1-7 hAmylin, Isocap (^{7}Ala) 5-7 sCT, Acetil (^{2}Agy, ^{7}Agy) 1-7 sCT, y ciclo (1,7) (^{1}Asp ^{7}Lys) 1-7 sCT. Por lo tanto, tomando el ejemplo de Isocap (^{7}Ala) 5-7 sCT, algunas modalidades comprenden una modificación en la región N-terminal de la región de bucle de tal manera que los aminoácidos Xaa2 a Xaa5 están ausentes.

La región de hélice α de los péptidos LHC puede ser de 8 a 23 aminoácidos de longitud, aproximadamente. En algunas modalidades, la región de hélice α es anfipática. En algunas modalidades, la región de hélice α comprende aproximadamente de 3 a 6 vueltas helicoidales. En algunas modalidades, la región de hélice α comprende 3, 4, 5 o 6 vueltas helicoidales. En otras modalidades, la región de hélice α es un estructura rígida equivalente a aproximadamente 3, 4, 5 o 6 vueltas helicoidales. Un ejemplo de una hélice idealizada es LLQQLQKLLQKLKQY (SEQ ID NO: 58). En algunas

modalidades, la hélice α es una estructura anfipática. Por consiguiente, se pueden seleccionar las características de aminoácidos deseables que proveerían este tipo de estructura.

Se ha encontrado que la región de hélice α de calcitonina, una combinación una región de hélice α de una amilina y una calcitonina, o partes de la misma, o algunos elementos CGRP, son deseables en la región de hélice α de los péptidos LHC. Se contempla que, como con la región de bucle, la región de hélice α puede ser de cualquier amilina o calcitonina, o análogos de las mismas. Por consiguiente, en algunas modalidades la región de hélice α es por lo menos una porción de una región hélice α de una calcitonina o análogo de calcitonina. En otras modalidades, la región de hélice α es por lo menos una porción de una región hélice α de una calcitonina o análogo de calcitonina y por lo menos una porción de una hélice α de una amilina o análogo de amilina. En otras modalidades, la región de hélice α de los péptidos LHC contiene elementos de CGRP. Además, se contempla que los compuestos novedosos pueden tener no más de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez modificaciones adicionales, tales como sustituciones, inserciones, supresiones o derivaciones.

En otras modalidades, la región de hélice α del LHC puede comprender la región hélice α de tipo I. Una región hélice α de tipo I comprende los aminoácidos de la posición 8 de sCT a la posición 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, o 27 de sCT. Además, la región hélice α de tipo I puede comprender más de una porción de una región hélice α de calcitonina o

análogo de calcitonina de la misma especie o de una especie diferente, por ejemplo 8-21 sCT 19-27 sCT; 8-21 sCT 18-27 sCT; o 8-16 hCT 17-27 sCT; o (^{11}Arg) 8-16 hCT (^{18}Arg) 17-27 sCT. Alternativa o adicionalmente, la hélice α anteriormente descrita de 8-18 sCT a 8-27 sCT puede comprender también las sustituciones de uno o más de (^{10}Aib), (^{11}Arg), (^{11}Orn), (^{11}hArg), (^{11}Cit), (^{11}hLys), (^{11}Lys(for)), (^{17}Aib), (^{18}Arg), (^{18}Orn), (^{18}hArg), (^{18}Cit), (^{18}hLys), (^{18}Lys(for)), (^{18}Lys(PEG5000)), (^{22}Leu), (^{24}Pro), o cualquier combinación de las mismas.

En algunas modalidades, una región de hélice α tipo I de los péptidos de LHC, puede ser representada por: Xl V L Xaa10 Xaa11 L S Q Xaa15 L Xaa17 Xaa18 L Q T Xaa22 P Xaa24 T N T X1 (SEQ ID NO: 59), en donde:

Xaa10 es Gly o Aib;

Xaa11 es Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys o Lys(for);

Xaa15 es Glu o Phe;

Xaa17 es His o Aib;

Xaa18 es Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys, Lys(for) o Lys(PEG 5000);

Xaa22 es Try o Leu;

Xaa24 es Arg o Pro; o

X1 está ausente o comprende de 1 a 4 aminoácidos adicionales.

Debe recordarse que cada miembro del grupo de Markush, o una combinación del mismo, es otra modalidad de la invención, y no se leerá como

una unidad individual. Este es un método taquigráfico para expresar, como un ejemplo, que las modalidades de los péptidos de LHC incluyen una fórmula de la región de hélice α tipo I, en donde Xaa18 puede ser una Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys o Lys(for), y cada variación es una modalidad separada de la invención. Por consiguiente, la fórmula de la región de hélice α tipo I tiene modalidades en donde Xaa18 es Lys. Tiene otras modalidades en donde Xaa18 es Arg, etc. Se contempla además que la región de hélice α puede contener no más de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez modificaciones tales como sustituciones, inserciones, supresiones o derivaciones. Por consiguiente, los compuestos de la región de hélice α tipo I pueden tener otras supresiones en el extremo C-terminal. En algunas modalidades, los aminoácidos de X1 son capaces de formar una vuelta de hélice α.

Ejemplos de una región de hélice α tipo I de los péptidos de LHC incluyen, sin limitación, 8-18 sCT, 8-21 sCT, 8-24 sCT, 8-27 sCT, (^{11}Arg) 8-18 sCT, (^{18}Arg) 8-18 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-18 sCT, (^{11}Orn ^{18}Orn) 8-18 sCT, (^{11}Arg ^{18}Cit) 8-18 sCT, (^{11}hArg ^{18}hArg) 8-18 sCT, (^{11}Arg ^{18}Orn) 8-18 sCT, (^{11}Cit ^{18}Arg) 8-18 sCT, (^{11}Cit ^{18}Cit) 8-18 sCT, (^{11}hLys ^{18}hLys) 8-18 sCT, (^{10}Aib ^{11}Arg ^{17}Aib ^{18}Arg) 8-18 sCT, (^{11}Lys(for) ^{18}Lys(for)) 8-18 sCT, (^{10}Aib ^{11}Lys(for) ^{17}Aib ^{18}Lys(for)) 8-18 sCT, (^{11}Arg ^{18}Lys(PEG 5000)) 8-18 sCT, (^{11}Arg) 8-21 sCT, (^{18}Arg) 8-21 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-21 sCT, (^{11}Orn^{18}Orn) 8-21 sCT, (^{11}Arg ^{18}Cit) 8-21 sCT, (^{11}hArg ^{18}hArg) 8-21 sCT, (^{11}Arg ^{18}Orn) 8-21 sCT, (^{11}Cit ^{18}Arg) 8-21 sCT, (^{11}Cit ^{18}Cit) 8-21 sCT, (^{11}hLys ^{18}hLys) 8-21 sCT, (^{10}Aib ^{11}Arg ^{17}Aib ^{18}Arg)

8-21 sCT, (^{11}Lys(for) ^{18}Lys(for)) 8-21 sCT, (^{10}Aib ^{11}Lys(for) ^{17}Aib ^{18}Lys(for)) 8-21 sCT, (^{11}Arg ^{18}Lys(PEG 5000)) 8-21 sCT, (^{11}Arg) 8-24 sCT, (^{18}Arg) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg ^{22}Leu) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg ^{24}Pr$_0$) 8-24 sCT, (^{11}Orn^{18}Orn) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Cit) 8-24 sCT, (^{11}hArg ^{18}hArg) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Orn) 8-24 sCT, (^{11}Cit ^{18}Arg) 8-24 sCT, (^{11}Cit 18Cit) 8-24 sCT, (^{11}hLys ^{18}hLys) 8-24 sCT, (^{10}Aib ^{11}Arg ^{17}Aib 18Arg) 8-24 sCT, (^{11}Lys(for) ^{18}Lys(for)) 8-24 sCT, (^{10}Aib ^{11}Lys(for) ^{17}Aib ^{18}Lys(for)) 8-24 sCT, (^{11}Arg ^{18}Lys(PEG 5000)) 8-24 sCT, (^{11}Arg) 8-27 sCT, (^{18}Arg) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg ^{22}Leu) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg ^{24}Pr$_0$) 8-27 sCT, (^{11}Orn^{18}Orn) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Cit) 8-27 sCT, (^{11}hArg ^{18}hArg) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Orn) 8-27 sCT, (^{11}Cit ^{18}Arg) 8-27 sCT, (^{11}Cit ^{18}Cit) 8-27 sCT, (^{11}hLys ^{18}hLys) 8-27 sCT, (^{10}Aib ^{11}Arg ^{17}Aib ^{18}Arg) 8-27 sCT, (^{11}Lys(for) ^{18}Lys(for)) 8-27 sCT, (^{10}Aib ^{11}Lys(for) ^{17}Aib ^{18}Lys(for)) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Lys(PEG 5000)) 8-27 sCT, (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-21 sCT-19-27 sCT y (^{11}Arg ^{18}Arg) 8-21 sCT-(^{18}Leu) 18-27 sCT.

En algunas modalidades, la región de hélice α de los péptidos de LHC puede comprender una región de hélice α tipo II. Una región de hélice α tipo II comprende una porción de una región hélice α de una amilina o análogo de amilina y una porción de una región hélice α de una calcitonina o análogo de calcitonina. La región de hélice α tipo II puede comprender aminoácidos de la posición 8 de hAmylin a 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 ó 19 de hAmylin, y aminoácidos de la posición 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19 de sCT a la posición 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 de sCT. En forma alternativa o además, la región de hélice α de amilina y calcitonina descrita anteriormente puede

comprender además las sustituciones de una o más de (^{8}Val), (^{9}Leu), (^{9}Met), (^{10}Gly), (^{10}His), (^{12}Thr), (^{13}Thr), (^{13}Asn), (^{13}Phe), (^{13}Tyr), (^{14}Arg), (^{14}Ala), (^{14}Asp), (^{14}Glu), (^{14}Gln), (^{14}Thr), (^{14}Gly), (^{15}Leu), (^{15}Ser), (^{15}Glu), (^{15}Ala), (^{15}Tyr), (^{16}Asp), (^{17}Ser), (^{17}Phe), (^{18}Arg), (^{17}Alb), (^{18}Arg), (^{18}Orn), (^{18}hArg), (^{18}Cit), (^{18}hLys), (^{18}Lys(for)), (^{18}Lys(PEG5000)), (^{19}Phe), (^{20}His), (^{21}Asn), (^{22}Met), (^{22}Val), (^{22}Phe), (^{22}Leu), (^{24}Pro), o cualquier combinación de las mismas. En algunas modalidades, el número de aminoácidos en la región de hélice α tipo II de los péptidos de LHC es de por lo menos 10 aminoácidos. En otras modalidades, el número de aminoácidos en la región de hélice α tipo II de los péptidos de LHC es 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23. En otras modalidades, el número de aminoácidos en la región de hélice α tipo II de los péptidos de LHC es 24 o más.

En algunas modalidades, una región de hélice α tipo II de los péptidos de LHC puede ser representada por: X1 Xaa8 Xaa9 Xaa10 R Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N T X1 (SEQ ID NO: 60), en donde:

Xaa8 es Ala o Val;

Xaa9 es Thr, Met o Leu;

Xaa10 es Gln, Gly o His;

Xaa12 es Leu o Thr;

Xaa13 es Ala, Thr, Asn, Phe, Tyr, Ser o Thr;

Xaa14 es Asn, Arg, Ala, Asp, Glu, Gln, Thr o Gly;

Xaa15 es Phe, Leu, Ser, Glu, Ala, Asp o Tyr;

Xaa16 es Leu o Asp;

Xaa17 es Val, His, Ser, Phe o Aib;

Xaa18 es His, Arg, Lys, Orn, hArg, Cit, hLys, Lys(for) o Lys(PEG5000);

Xaa19 es Leu, Ser o Phe;

Xaa20 es Gln o His;

Xaa21 es Thr o Asn;

Xaa22 es Tyr, Val, Phe, Leu o Met;

Xaa24 es Arg o Pro; y

X1 está ausente o comprende de 1 a 4 aminoácidos adicionales.

De nuevo, cada miembro en el grupo de Markush, o una combinación del mismo, es otra modalidad de la invención, y no se leerá como una unidad individual. Se contempla además que la región de hélice α tipo II puede contener no más de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez modificaciones tales como sustituciones, inserciones, supresiones o derivaciones de los compuestos descritos en la presente. Por ejemplo, en algunas modalidades, la región de hélice α tipo II puede tener supresiones en el extremo C-terminal que resultan en la supresión de la posición 27, 26, 25, 24 ó 22. Sin embargo, en otras modalidades, las supresiones no remueven aminoácidos de las posiciones 19, 20, 21 ó 22.

Ejemplos de una región de hélice α tipo II de los péptidos de LHC incluyen, sin limitación, (^{8}Val ^{9}Leu ^{10}Gly) 11-15 hAmylin 16-27 sCT, (^{8}Val ^{9}Leu ^{10}Gly) 11-15 hAmylin (^{18}Arg) 16-27 sCT, 8-12 hAmylin (^{18}Arg) 13-27 sCT,

8-18 hAmylin 19-23 sCT, 8-18 hAmylin 19-27 sCT, (^{15}Glu ^{18}Arg) 8-18 hAmylin 19-24 sCT, (^{14}Arg ^{15}Ser) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Ala ^{14}Ala ^{15}Ala) 8-18 hAmylin 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp ^{15}Ala) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin 19-23 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Ala) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Ala ^{14}Glu) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Thr ^{14}Asp ^{15}Tyr) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Ala ^{14}Gln) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{13}Asn ^{14}Glu ^{15}Tyr) 8-18 hAmylin 19-27 sCT, (^{13}Phe ^{14}Asp) 8-18 hAmylin 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin (^{15}Glu ^{18}Arg) 8-18 hAmylin 19-24 sCT, (^{19}Phe ^{22}Phe) 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin (^{19}Phe ^{20}His ^{22}Phe) 19-27 sCT, (^{13}Ala ^{14}Asp) 8-18 hAmylin (^{19}Phe ^{22}Phe) 19-27 sCT, (^{9}Thr ^{10}His) 8-18 hAmylin 19-22 sCT, (^{9}Thr ^{10}His ^{14}Gly ^{15}Leu ^{17}Ser ^{18}Arg) 8-19 hAmylin 20-23 sCT, 8-18 hAmylin (^{21}Asn ^{22}Phe ^{23}Val) 19-23 sCT, 8-18 hAmylin (^{22}Met) 19-27 sCT, 8-18 hAmylin (^{22}Val) 19-27 sCT y (^{9}Met ^{12}Thr ^{13}Tyr ^{14}Thr ^{15}Glu ^{16}Asp ^{17}Phe) 8-17 hAmylin (^{18}Arg) 18-20 sCT). En otras modalidades, compuestos novedosos incluyen variaciones de los ejemplos de compuestos anteriores con la hélice α terminando en correspondencia con 22, 23, 24, 25, 26 o 27 de sCT. En otras palabras, el compuesto 8-18 hAmylin 19-24 sCT se describe también específicamente, ya que este compuesto es meramente 8-18 hAmylin 19-27 sCT que se describió anteriormente truncado en la posición 24. Como otro ejemplo, el compuesto (13Ala 14Asp 15Ala) 8-18 hAmylin 19-23 se describe específicamente debido al lenguaje anterior aplicado a (13Ala 14Asp 15Ala) 8-18 hAmylin 19-22.

En algunas modalidades, la cola C-terminal de los péptidos de

LHC comprende los aminoácidos de la posición 27, 28, 29, 30, 31, 32 ó 33 a la posición 36 o 37 de hAmylin. En otras modalidades, la cola C-terminal de los péptidos de LHC comprende aminoácidos de la posición 27 ó 28 a la posición 32 de sCT; sin embargo, cuando la región de bucle es de una calcitonina o análogo de calcitonina, y la región de hélice α es de una calcitonina o análogo de calcitonina, la última posición de la cola C-terminal no es Pro, Hyp, Hse o derivativos de Hse. En forma alternativa o además, la hélice α de amilina y calcitonina descrita anteriormente puede comprender además las sustituciones de una o más de (^{27}Tyr) hAmylin, (^{29}Arg) hAmylin, (^{32}Val) hAmylin, (^{32}Thr) hAmylin, (^{34}Glu) hAmylin, (^{35}Lys) hAmylin, (^{36}Phe) hAmylin, (^{36}Ala) hAmylin, (^{37}Phe) hAmylin, (^{30}Asn) sCT, (^{32}Tyr) sCT, o cualquier combinación de las mismas.

En algunas modalidades, una cola C-terminal de los péptidos de LHC puede ser representada por Xaa28 Xaa29 Xaa30 Xaa31 Xaa32 Xaa33 G Xaa35 Xaa36 Xaa37 Xaa38 (SEQ ID NO: 61), en donde:

Xaa28 es Lys, Tyr, o está ausente;

Xaa29 es Ser, Pro, o está ausente;

Xaa30 es Ser, Pro, Arg, o está ausente;

Xaa31 es Thr, o está ausente;

Xaa32 es Asn, o está ausente;

Xaa33 es Val, Thr, o está ausente;

Xaa35 es Ser, Glu;

Xaa36 es Asn, Lys o Gly;

Xaa37 es Thr, Phe o Ala;

Xaa38 es Tyr, Phe, Pro, o está ausente;

con la condición de que cuando la región de bucle del agonista de LHC es de una calcitonina o análogo de calcitonina, y la región de hélice α sea de una calcitonina o análogo de calcitonina, la última posición de la cola C-terminal no sea Pro, Hyp, Hse o derivados de Hse.

De nuevo, cada miembro del grupo de Markush, o una combinación del mismo, es otra modalidad de la invención, y no se leerá como una unidad individual. Se contempla además que la cola C-terminal puede contener no más de una, dos o tres modificaciones tales como sustituciones, inserciones, supresiones o derivaciones de los compuestos descritos en la presente.

Ejemplos de la cola C-terminal de un agonista de LHC incluyen, sin limitación, 27-37 rAmylin, (^{27}Tyr ^{29}Arg ^{32}Thr) 27-37 rAmylin, (^{29}Arg ^{32}Thr) 28-37 rAmylin, 30-37 hAmylin, (^{32}Thr) 30-37 hAmylin, (^{35}LyS ^{36}Ala ^{37}Phe) 30-37 hAmylin, 30-36 hAmylin, (^{32}Val) 30-36 hAmylin, (^{34}Glu ^{36}Phe) 30-36 hAmylin, 31-37 hAmylin, 31-36 hAmylin, 33-36 hAmylin, 33-37 hAmylin, 28-32 sCT, (^{30}Asn ^{32}Tyr) 28-32 sCT y 27-32 sCT. En otras modalidades, la cola C-terminal comprende la secuencia de aminoácidos KSNFVPTN (SEQ ID NO: 62) o SNFVPTNV (SEQ ID NO: 63).

Se contempla además que no más de una, dos o tres modificaciones tales como sustituciones, inserciones, supresiones o derivaciones, pueden hacerse a la cola C-terminal de la invención como se

describió en los párrafos anteriores. La cola C-terminal de los péptidos de LHC puede comprender además modificaciones o aminoácidos adicionales en el extremo C-terminal. Dichas modificaciones incluyen la adición de compuestos tales como Lys, hasta 4 Lys, L-octilglicina, 4 ABU (ácido 4-aminobutírico), 9 Anc (ácido 9-aminonanoico), o grupos para solubilidad, estabilidad o suministro. Los ejemplos incluyen, sin limitación, 33-37 hAmylin L-octilglicina, 33-37 hAmylin 4ABU y 33-37 hAmylin 9Anc.

En un aspecto general, los péptidos LHC para su uso en la invención comprenden:

(a) cualquiera de las regiones de bucle del agonista de LHC como se describe en la presente;

(b) cualquiera de las regiones de hélice α del agonista de LHC como se describe en la presente; y

(c) cualquier cola C-terminal del agonista de LHC como se describe en la presente, con la condición de que cuando la región de bucle es de una calcitonina o análogo de calcitonina, y la región de hélice α es de una calcitonina o análogo de calcitonina, la última posición de la cola C-terminal no sea Pro, Hyp, Hse o derivados de Hse.

En otro aspecto general, los péptidos LHC para su uso en la invención comprenden:

(a) una región de bucle que comprende la fórmula (II) Xaa1 o Xaa1 con modificaciones en el extremo N-terminal;

(b) una región de hélice α que comprende la región de hélice α

tipo I o tipo II;

(c) una cola C-terminal representada por SEQ ID NO: 61, con la condición de que cuando la región de bucle sea de una calcitonina o análogo de calcitonina, y la región de hélice α sea de una calcitonina o análogo de calcitonina, la última posición de la cola C-terminal no sea Pro, Hyp, Hse o derivados de Hse. El extremo C-terminal puede comprender otras modificaciones.

En otro aspecto, los péptidos LHC para su uso en la invención comprenden una secuencia de aminoácidos de fórmula (III): Xaa1 X Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Y Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 Xaa23 Xaa24 Xaa25 Xaa26 Xaa27 Xaa28 Xaa29 Xaa30 Xaa31 Xaa32 (SEQ ID NO: 64), en donde Xaa1 es A, C, hC, D, E, F, I, L, K, hK, R, hR, S, Hse, T, G, Q, N, M, Y, W, P,

Hyp, H, V, o está ausente;

Xaa3 es A, D, E, N, Q, G, V, R, K, hK, hR, H, I, L, M,, o está ausente;

Xaa4 es A, I, L, S, Hse, T, V, M,, o está ausente;

Xaa5 es A, S, T, Hse, Y, V, I, L o M;

Xaa6 es T, A, S, Hse, Y, V, I, L o M;

Xaa8 es A, V, I, L, F o M;

Xaa9 es L, T, S, Hse, V, I o M;

Xaa10 es G, H, Q, K, R, N, hK o hR;

Xaa11 es K, R, Q, N, hK, hR o H;

Xaa12 es L, I, V, F, M, W o Y;

Xaa13 es A, F, Y, N, Q, S, Hse o T;

Xaa14 es A, D, E, G, N, K, Q, R, H, hR o hK;

Xaa15 es A, D, E, F, L, S, Y, I, V o M;

Xaa16 es L, F, M, V, Y o I;

Xaa17 es H, Q, N, S, Hse, T o V;

Xaa18 es K, hK, R, hR, H, u (Cit) o n (Orn);

Xaa19 es F, L, S, Hse, V, I, T, o está ausente;

Xaa20 es H, R, K, hR, hK, N, Q, o está ausente;

Xaa21 es T, S, Hse, V, I, L, Q, N, o está ausente;

Xaa22 es F, L, M, V, Y o I;

Xaa23 es P o Hyp;

Xaa24 es P, Hyp, R, K, hR, hK o H;

Xaa25 es T, S, Hse, V, I, L, F o Y;

Xaa26 es N, Q, D o E;

Xaa27 es T, V, S, F, I o L;

Xaa28 es G o A;

Xaa29 es S, Hse, T, V, I, L o Y;

Xaa30 es E, G, K, N, D, R, hR, hK, H o Q;

Xaa31 es A, T, S, Hse, V, I, L, F o Y; y

Xaa32 es F, P, Y, Hse, S, T o Hyp;

en donde *X* y *Y* son capaces de crear un enlace, y son independientemente residuos seleccionados que tienen cadenas laterales las

cuales se unen químicamente entre sí para formar un enlace intramolecular tal como enlaces de disulfuro; enlace de amida; alquil ácidos y alquil aminas los cuales pueden formar lactamas cíclicas; alquil aldehídos o halogenuros de alquilo y alquilaminas, los cuales pueden ser condensados y reducidos para formar un puente de alquil amina o imina; o cadenas laterales las cuales pueden unirse para formar un enlace de alquilo, alquenilo, alquinilo, éter o tioéter. Las cadenas de alquilo pueden incluir grupos alquilo inferior que tienen de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. En algunas modalidades, el enlace intramolecular puede ser un enlace de disulfuro, amina, imina, amina, alquilo y alqueno. En algunas modalidades, X y Y se seleccionan independientemente de Ser, Asp, Glu, Lys, Orn o Cys. En algunas modalidades, X y Y son Cys y Cys. En otras modalidades, X y Y son Ser y Ser. En otras modalidades, X y Y son Asp y Lys o Lys y Asp.

En otro aspecto, los péptidos LHC para su uso en la invención comprenden una secuencia de aminoácidos de fórmula (IV): Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Xaa7 Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N Xaa27 G S Xaa30 Xaa31 Xaa32 (SEQ ID NO: 65), en donde:

Xaa1 es A, C, D, F, I, K, S, T, o está ausente;

Xaa2 es C, D, S, o está ausente;

Xaa3 es A, D, N, o está ausente;

Xaa4 es A, L, T, o está ausente;

Xaa5 es A o S;

Xaa6 es T, A, S o V;

Xaa7 es C, K o A;

Xaa8 es A, V, L o M;

Xaa9 es L o T;

Xaa10 es G, H o Q;

Xaa11 es K, R, Q o hArg;

Xaa12 es L, W o Y;

Xaa13 es A, F, N, Q, S o T;

Xaa1 4 es A, D, E, G, N, K, Q o R;

Xaa15 es A, D, E, F, L, S o Y;

Xaa16 es L o F;

Xaa17 es H, Q, S o V;

Xaa18 es K, R, hArg, u (Cit) o n (Orn);

Xaa19 es F, L, S, o está ausente;

Xaa20 es H, Q, o está ausente;

Xaa21 es T, N, o está ausente;

Xaa22 es F, L, M, V o Y;

Xaa24 es P o R;

Xaa27 es T o V;

Xaa30 es E, G, K o N;

Xaa31 es A o T; y

Xaa32 es F, P o Y.

En otro aspecto, los péptidos LHC para su uso en la invención

comprenden una secuencia de aminoácidos de fórmula (V): Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 T Xaa7 Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 L Xaa13 Xaa14 Xaa15 L Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N Xaa27 G S Xaa30 Xaa31 Xaa32, (SEQ ID NO: 66), en donde:

Xaa1 es A, C, F, I, K, S, o está ausente;

Xaa2 es C, D o S;

Xaa3 es A, D o N;

Xaa4 es A, L o T;

Xaa5 es A o S;

Xaa7 es C o K;

Xaa8 es A o V;

Xaa9 es L o T;

Xaa10 es G, H o Q;

Xaa11 es K, R o hArg;

Xaa13 es A, F, N, S o T;

Xaa14 es A, D, E, G, N, Q o R;

Xaa15 es A, E, F, L, S o Y;

Xaa17 es H, S o V;

Xaa18 es K, R, hArg, u (Cit) o n (Orn);

Xaa19 es F, L o S;

Xaa20 es H o Q;

Xaa21 es T o N;

Xaa22 es F, L, M, V o Y;

Xaa24 es P o R;

Xaa27 es T o V;

Xaa30 es E, G, K o N;

Xaa31 es A o T; y

Xaa32 es F, P o Y.

En un aspecto general, la secuencia de la fórmula (III), (IV) o (V) comprende además 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más modificaciones de sustituciones, inserciones, supresiones, alargamientos o derivaciones. En algunas modalidades, la secuencia de fórmula (III), (IV) o (V) comprende una Val insertada entre aminoácidos en las posiciones 22 y 23. En otras modalidades, la secuencia de fórmula (III), (IV) o (V) comprende una Gln insertada entre las posiciones 22 y 23. En otras modalidades, la secuencia de fórmula (III), (IV) o (V) comprende una secuencia de Gln-Thr-Tyr entre las posiciones 22 y 23. En otras modalidades, la secuencia de fórmula (III), (IV) o (V) comprende una secuencia de Leu-Gln-Thr-Tyr (SEQ ID NO: 67) entre las posiciones 22 y 23. En otro aspecto general, las modificaciones de fórmula (III), (IV) o (V) pueden ser en el extremo N-terminal. En algunas modalidades, la porción N-terminal de fórmula (III), (IV) o (V) tiene una octilglicina añadida. En otras modalidades, la porción N-terminal de fórmula (III), (IV) o (V) tiene un Isocap añadido.

En otro aspecto, los péptidos LHC para su uso en la invención comprenden una secuencia de aminoácidos de fórmula (VI): Xaa1 Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Xaa7 Xaa8 Xaa9 Xaa10 Xaa11 Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15

Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N Xaa27 G S Xaa30 Xaa31 Xaa32 (SEQ ID NO: 68), en donde:

Xaa1 es A, C, D, F, K, T, o está ausente;

Xaa2 es A, C, D, S, o está ausente;

Xaa3 es A, D, N, o está ausente;

Xaa4 es A, L, T, o está ausente;

Xaa5 es A o S;

Xaa6 es A, S, T o V;

Xaa7 es A, C o K;

Xaa8 es A, L, M o V;

Xaa9 es L o T;

Xaa10 es G, H o Q;

Xaa11 es K, Q o R;

Xaa12 es L, W o Y;

Xaa13 es A, N, Q, S o T;

Xaa14 es A, D, E, G, K, N, Q o R;

Xaa15 es A, D, E, F, L, S o Y;

Xaa16 es F o L;

Xaa17 es H, Q, S o V;

Xaa18 es K o R;

Xaa19 es F, L, S,, o está ausente;

Xaa20 es H, K, Q,, o está ausente;

Xaa21 es Q, T,, o está ausente;

Xaa22 es F, L o Y;

Xaa24 es P o R;

Xaa27 es T o V;

Xaa30 es E, K o N;

Xaa31 es A o T; y

Xaa32 es F, Y,, o está ausente.

En un aspecto general, la secuencia de fórmula (VI) comprende además 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más modificaciones de sustituciones, inserciones, supresiones, alargamientos o derivaciones. En algunas modalidades, la secuencia de fórmula (III), (IV), (V) o (VI) comprende una supresión en la posición 24.

En otro aspecto, los péptidos de LHC para su uso en la invención comprenden una secuencia de aminoácidos que comprende:

a) una región de bucle que comprende la fórmula (II) Xaa1; en donde Xaa1 comprende una secuencia de aminoácidos de X Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Xaa7 Y (SEQ ID NO: 69), en donde:

Xaa2 es cualquier aminoácido, o está ausente;

Xaa3 es Ala, Gly, Ser, Asp, o está ausente;

Xaa4 es Asn, Ala, Asp, Gly, o está ausente;

Xaa5 es Ala, Leu, Thr o Ser;

Xaa6 es Ala, Ser o Thr; y

Xaa7 es Ala, Ser, Val, Hse, ácido (S)-2-amino-3-hidroxi-metilbutanoico (Ahb), ácido (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-metilpentanoico (Ahp),

d-Thr, Thr, o un derivado de los mismos; X y Y son aminoácidos capaces de crear un enlace, y son residuos seleccionados independientemente que tienen cadenas laterales las cuales pueden unirse químicamente entre sí para formar un enlace intramolecular tal como un enlace de disulfuro; un enlace de amida; una lactama cíclica formada por un alquil ácido y una alquil amina; un puente de alquil amina o imina formado condensando y reduciendo alquilaldehídos o halogenuros de alquilo y alquilaminas; y un enlace de alquilo, alquenilo, alquinilo, éter o tioéter formado por la unión de cadenas laterales;

b) una región de hélice α tipo I que comprende la secuencia X1 V L Xaa10 Xaa11 L S Q Xaa15 L Xaa17 Xaa18 L Q T Xaa22 P Xaa24 T N T X1 (SEQ ID NO: 70), en donde:

Xaa10 es Gly o Aib;

Xaa11 es Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys o Lys(for);

Xaa15 es Glu o Phe;

Xaa17 es His o Aib;

Xaa18 es Lys, Arg, Orn, hArg, Cit, hLys, Lys(for), Lys(PEG 5000);

Xaa22 es Try o Leu;

Xaa24 es Arg o Pro; y

X1 está ausente o comprende de 1 a 4 aminoácidos adicionales; y

c) una cola C-terminal que comprende la secuencia Xaa28 Xaa29 Xaa30 Xaa31 Xaa32 Xaa33 G Xaa35 Xaa36 Xaa37 Xaa38 (SEQ ID

NO: 71), en donde:

Xaa28 es Lys, Tyr, o está ausente;

Xaa29 es Ser, Pro, o está ausente;

Xaa30 es Ser, Pro, Arg, o está ausente;

Xaa31 es Thr, o está ausente;

Xaa32 es Asn, o está ausente; Xaa33 es Val, Thr, o está ausente;

Xaa33 es Val, Thr,, o está ausente;

Xaa35 es Ser, Glu

Xaa36 es Asn, Lys o Gly;

Xaa37 es Thr, Phe o Ala;

Xaa38 es Tyr, Phe, Pro,, o está ausente;

con la condición de que cuando la región de bucle es de una calcitonina o análogo de calcitonina, y la región de hélice α es de una calcitonina o análogo de calcitonina, la última posición de la cola C-terminal no sea Pro, Hyp, Hse o derivados de Hse.

En otro aspecto, los péptidos LHC para su uso en la invención comprenden una secuencia de aminoácidos que comprende:

a) una región de bucle que comprende Xaa1;

b) una región de bucle que comprende la fórmula (II) Xaa1; en donde Xaa1 comprende una secuencia de aminoácidos de X Xaa2 Xaa3 Xaa4 Xaa5 Xaa6 Xaa7 Y (SEQ ID NO: 72), en donde:

Xaa2 es cualquier aminoácido, o está ausente;

Xaa3 es Ala, Gly, Ser, Asp, o está ausente;

Xaa4 es Asn, Ala, Asp, Gly, o está ausente;

Xaa5 es Ala, Leu, Thr o Ser;

Xaa6 es Ala, Ser o Thr; y

Xaa7 es Ala, Ser, Val, Hse, Ahb, Ahp, d-Thr, Thr, o un derivado de los mismos;

X y Y son aminoácidos capaces de crear un enlace, y son residuos seleccionados independientemente que tienen cadenas laterales las cuales pueden unirse químicamente entre sí para formar un enlace intramolecular tal como un enlace de disulfuro; un enlace de amida; una lactama cíclica formada por un alquil ácido y una alquil amina; un puente de alquil amina o imina formado condensando y reduciendo alquilaldehídos o halogenuros de alquilo y alquilaminas; y un enlace de alquilo, alquenilo, alquinilo, éter o tioéter formado por la unión de cadenas laterales;

b) una región de hélice α tipo II que comprende la secuencia X1 Xaa8 Xaa9 Xaa10 R Xaa12 Xaa13 Xaa14 Xaa15 Xaa16 Xaa17 Xaa18 Xaa19 Xaa20 Xaa21 Xaa22 P Xaa24 T N T X1 (SEQ ID NO: 73), en donde:

Xaa8 es Ala o Val;

Xaa9 es Thr, Met o Leu;

Xaa10 es Gln, Gly o His;

Xaa12 es Leu o Thr;

Xaa13 es Ala, Thr, Asn, Phe, Tyr, Ser o Thr;

Xaa14 es Asn, Arg, Ala, Asp, Glu, Gln, Thr o Gly;

Xaa15 es Phe, Leu, Ser, Glu, Ala, Asp o Tyr;

Xaa16 es Leu o Asp;

Xaa17 es Val, His, Ser, Phe o Aib;

Xaa18 es His, Arg, Lys, Orn, hArg, Cit, hLys, Lys(for) o Lys(PEG5000);

Xaa19 es Leu, Ser o Phe;

Xaa20 es Gln o His;

Xaa21 es Thr o Asn;

Xaa22 es Tyr, Val, Phe, Leu o Met;

Xaa24 es Arg o Pro; y

X1 está ausente o comprende de 1 a 4 aminoácidos adicionales; y

c) una cola C-terminal que comprende a la secuencia Xaa28 Xaa29 Xaa30 Xaa31 Xaa32 Xaa33 G Xaa35 Xaa36 Xaa37 Xaa38 (SEQ ID NO: 74), en donde:

Xaa28 es Lys, Tyr, o está ausente;

Xaa29 es Ser, Pro, o está ausente;

Xaa30 es Ser, Pro, Arg, o está ausente;

Xaa31 es Thr, o está ausente;

Xaa32 es Asn, o está ausente;

Xaa33 es Val, Thr, o está ausente;

Xaa35 es Ser o Glu;

Xaa36 es Asn, Lys o Gly;

Xaa37 es Thr, Phe o Ala;

Xaa38 es Tyr, Phe, Pro, o está ausente.

En otro aspecto, los péptidos de LHC para su uso en la invención incluyen:

(SEQ ID NO: 75)

KCNTATCVLGKLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 76)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 77)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPPTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 78)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO: 79)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLPPTNVGSNTY

(SEQ ID NO: 80)

KCNTATCVLGRLANFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 81)

ACNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 82)

KCNAATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 83)

KCNTAACVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 84)

CANLSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 85) Isocaproil-STAVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 86)

CSNASTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 87)

CSNLATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 88)

CSNLSACVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 89)

KCNTATCVLGRLSQELHKLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 90)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSGTP

(SEQ ID NO: 91)

CSALSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 92) Ac-(Agy)SNLST(Agy)VLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 192) Ac-K(Agy)NTAT(Agy)VLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 93) Isocaproil-STAVL(Aib)RLSQELRLQTYPRTNTGSGTP

(SEQ ID NO: 94) Isocaproil-STAVLG[K(For)]LSQELH[K(For)]LQTYPRTNTGSGTP

(SEQ ID NO: 95) Isocaproil-STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 96) Isocaproil-STAVL(Aib)[K(For)]LSQEL(Aib)[K(For)]LQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO: 97)

KCNTATCLLQQLQKLLQKLKQYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 98)

KCNTASCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 99)

KCNTAVCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 100) KCNTATCVLGRLSQELHRYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 101)

KCNTATCVLGK(For)LSQELHK(For)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 102) KCNTA(d-Thr)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 103)

KCNTA(dAh)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 104) Ac-ACNTATCVLGRLSQELHK(PEG5000)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 105)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 106)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTLLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 107)

KCNTATCVLGKLSQELHKLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 108)

KCNTSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 109)

KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 110)

KCNTATCATQRLSQELHRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO: 111)

KCNTSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO: 112)

KCNTA(Hse)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 113)

KCNTA(Ahb)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 114)

KCNTA(Ahp)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 115)

KCNTAT(OPO3H2)CVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSN

TY

(SEQ ID NO: 116)

KCNTATCVLG(Orn)LSQELH(Orn)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 117)

KCNTATCVLG(Cit)LSQELH(Cit)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 118)

KCNTATCVLG(homoK)LSQELH(homoK)LQTYPRTNTG

SNTY

(SEQ ID NO: 119) L-

OctilglicinaKCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 120) N-3,6-dioxaoctanoil-

CNTATCVLGRLSQELHRLQTVPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 121)

KCNTATCMLGRYTQDFHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 122)

DSNLSTKVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 123)

KDNTATKVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 124)

CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 125)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(9Anc)

(SEQ ID NO: 126)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(L-

octilglicina)

(SEQ ID NO: 127) N-isocaproil-

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 128)

KCNTATCVLG(homoR)LSQELH(homoR)LQTYPRTNTG

SNTY

(SEQ ID NO: 129)

FCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 130)

KCNTATCVLGRLSQELH(Cit)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 131)

KCNTATCVLGRLSQELH(Orn)LQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 132)

ICNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 133) 1-Octilglicina-

CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 134) Isocaproil-

CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 135)

KCNTATCVLG(Gt)LSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 136)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(4ABU)

(SEQ ID NO: 137) Isocaproil-

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY(4ABU)

(SEQ ID NO: 138)

KCNTSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSEAF

(SEQ ID NO: 139)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPTNVGSEAF

(SEQ ID NO: 140)

KCNTATCVLGRLSRSLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 141)

KCNTATCVTHRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 142)

KCNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 143) CNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNT

(SEQ ID NO: 144)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQNFVPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 145)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSETF

(SEQ ID NO: 146)

ACDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 147)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSKAF

(SEQ ID NO: 148)

KCDTATCVTHRLAGLLSRSQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 149)

KCNTATCVLGRLADALHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 150)

KCNTATCVLGRLAAFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 151)

SCNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 152)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTMPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 153)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTVPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 154)

KCNTATCVLGRLNEYLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 155)

SCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 156)

KCNTATCVLGRLTEFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 157)

KCNTATCVLGRLAEFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 158)

KCNTATCVLGRLTDYLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 159)

KCNTATCVLGRLAQFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 160)

KCNTATCVLGRLADFLHRFQTFPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 161)

KCNTATCVLGRLADFLHRFHTFPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 162)

KCNTATCVLGRLADFLHRFQTFPRTNTGSGTP

(SEQ ID NO: 163)

CNTATCVLGRLADFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 164)

KCDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 165)

KCNTATCVLGRLFDFLHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 166)

KCNTATCVLGRLAAALHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 167)

TCDTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 168)

CSNLSTCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO: 169)

KCNTATCATQRLANELVRLQTYPRTNVGSNTY

(SEQ ID NO: 170)

CSNLSTCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

(SEQ ID NO: 171)

KCNTATCVLGRLSQELHRLQTYPRTNTGSNTY

En otro aspecto, los péptidos LHC para su uso en la invención incluyen fragmentos biológicamente activos de SEQ ID NOS: 75 a 171. Los fragmentos biológicamente activos pueden comprender supresiones de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o más aminoácidos. En algunas

modalidades, las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 75 a 171 comprenden por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más modificaciones tales como sustituciones, inserciones, supresiones o derivaciones. En otras modalidades, las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NOS: 75 a 171 tienen no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificaciones tales como sustituciones, inserciones, supresiones o derivaciones. En otro aspecto de la invención, los compuestos de la invención incluyen aquellos que tienen por lo menos 75, 80, 85, 90, 95 o 97% de identidad de secuencia de aminoácidos con cualquiera de SEQ ID NOS: 75 a 171. El por ciento de identidad se determina por análisis con el módulo AlignX® en Vector NTI® (Invitrogen; Carlsbad CA). Se pretende que cada por ciento de identidad descrito, o la referencia a modificaciones o fragmentos biológicamente activos, sean aplicados a cada SEQ ID NO: individualmente. Por ejemplo, cada modalidad descrita, fragmentos, modificación o por ciento de identidad, son aplicables a SEQ ID NO: 75, 76, 77, 78, 44, etc., o a cualquier grupo de SEQ ID NOS.

En general, los agonistas de amilina o análogos de los agonistas de amilina son reconocidos con relación a compuestos los cuales, interactuando o uniéndose directamente o indirectamente con uno o más receptores, imitan una acción de la amilina. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden actuar como un agonista para por lo menos un efecto biológico de calcitonina, amilina, CGRP, o cualquier combinación de los tres descritos en la presente, o se unen a por lo menos uno de los receptores de amilina, calcitonina o CGRP. A la inversa, los antagonistas de amilina,

interactuando o uniéndose directamente o indirectamente con uno o más receptores, suprimen una acción de la amilina. Dichas interacciones o eventos de unión incluyen aquellos que afectan los niveles de grelina.

Los antagonistas de amilina contemplados en el uso de la invención incluyen AC66 (sCT[8-32]) (SEQ ID NO: 172), y derivados tales como AC187 (Ac 30Asn, 32Tyr-sCT[8-32]) (SEQ ID NO: 173), un fragmento de péptido de 25 aminoácidos de calcitonina de salmón, desarrollado como un antagonista selectivo del receptor de amilina sobre los receptores de CGRP. Otros antagonistas útiles incluyen los antagonistas descritos en las patentes de EE. UU. Nos. 5,625,032 y 5,580,953, las cuales se incorporan en la presente como referencia. Dichos compuestos antagonistas incluyen aquellos que comprenden la fórmula (VII): X-R1-Thr-Gln-R2-Leu-Ala-Asn-R3-Leu-Val-Arg-Leu-Gln-Thr-Tyr-Pro-Arg-Thr-Asn-Val-Gly-R4-Asn-Thr-Tyr-NH2 (SEQ ID NO: 174), en donde:

R1 es Ala o un enlace;

R2 es Arg, Gln, Lys, Asn o Leu;

R3 es Gln, Glu, Asn, Asp o Phe;

R4 es Ala o Ser; y

X es hidrógeno o un grupo acetilo.

Los antagonistas de amilina pueden ser acetilados o no acetilados en el extremo N-terminal, e incluyen formas de ácido así como formas de amida de la molécula. Ejemplos de antagonistas de amilina incluyen, sin limitación, acetil-Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg

Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO: 175), Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO: 176), Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO: 177), Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO: 178), Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO: 179), Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr (SEQ ID NO: 180).

Métodos para poner a prueba compuestos para actividad de amilina se conocen en la técnica. Ejemplos de métodos de identificación y pruebas para poner a prueba agonistas o antagonistas de amilina, se describen en los ejemplos, particularmente el ejemplo 4 en la presente, y en las patentes de EE. UU. Nos. 5,264,372 y 5,686,411, las cuales se incorporan en la presente como referencia.

La actividad como agonistas o análogos de amilina puede confirmarse y cuantificarse realizando varias pruebas de identificación, que incluyen la prueba de unión al receptor del núcleo accumbens, seguida de la prueba del músculo sóleo, una prueba de vaciamiento gástrico, o por la capacidad para inducir hipocalcemia o reducir la hiperglucemia postprandial en mamíferos.

La prueba de unión al receptor, una prueba de competencia que mide la capacidad de los compuestos para unirse específicamente a

receptores de amilina unidos a la membrana, se describe en las patentes de EE. UU. Nos. 5,264,372 y 5,686,411, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia. Una fuente preferida de las preparaciones de membrana usadas en la prueba, es el cerebro anterior basal que comprende membranas del núcleo accumbens y regiones circundantes. Los compuestos que están siendo puestos a prueba compiten por la unión a estas preparaciones de receptores con amilina de rata 125I Bolton Hunter. Curvas de competencia, en donde la cantidad unida (B) se grafica como una función de logaritmo de la concentración de ligando, se analizan por computadora usando análisis por regresión no lineal para una ecuación logística de 4 parámetros (programa INPLOT; Software GraphPad, San Diego, Calif.), o el programa ALLFIT de DeLean *et al.* (ALLFIT, versión 2.7 (NIH, Bethesda, Md. 20892)). Véase Munson y Rodbard (1980) *Anal. Biochem.* 107: 220-239.

Pruebas de actividad biológica de agonistas/análogos de amilina en el músculo sóleo, pueden realizarse usando métodos descritos previamente (Leighton *et al.* (1988) *Nature* 335: 632-635; Cooper *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 7763-7766), en los cuales la actividad agonista de la amilina puede evaluarse midiendo la inhibición de la síntesis de glucógeno estimulada por la insulina. En resumen, un ejemplo de método incluye tiras de músculo sóleo preparadas de ratas Wistar machos en ayuno por 12 horas. Los tendones de los músculos son ligados antes de la unión a los clips de acero inoxidable. Se preincuban tiras de músculo en matraces Erlenmeyer conteniendo 3.5 ml de amortiguador de bicarbonato de Krebs-

Ringer, ácido N-2-hidroxietil-piperazin-N'-2-etansulfónico 7 mM, pH 7.4 y piruvato 5.5 mM. Los matraces se sellan y se gasifican continuamente con O_2 y CO_2 a la relación de 19:1 (en v/v). Después de la preincubación de los músculos en este medio por 30 minutos a 37°C en un baño de agua oscilante, las tiras de músculo se transfieren a viales similares que contienen medio idéntico (salvo piruvato) con [U-14C] glucosa (0.5 µCi/ml) e insulina (100 µU/ml) añadidas. Los matraces se sellan y se vuelven a gasificar por 15 minutos iniciales en una incubación por 1 hora. Al final del periodo de incubación, los músculos se transfieren y se congelan rápidamente en nitrógeno líquido. La concentración de lactato en el medio de incubación puede determinarse espectrofotométricamente, y puede medirse la incorporación de [U-14C]glucosa en glucógeno. La actividad antagonista de la amilina se evalúa midiendo la reanudación de la síntesis de glucógeno estimulada por insulina en presencia de amilina de rata 100 nM y un antagonista de amilina.

Métodos para medir la velocidad de vaciamiento gástrico se describen, por ejemplo, en Young *et al.* En un método de rojo de fenol, ratas conscientes reciben por cebadura un gel carente de color que contiene metilcelulosa y un indicador de rojo de fenol. Veinte minutos después de la cebadura, se anestesia a los animales usando halotano, y el estómago es expuesto y sujetado en los esfínteres pilórico y esofágico inferior, removido y abierto en una solución alcalina. El contenido del estómago puede derivarse de la intensidad del rojo de fenol en la solución alcalina, medido por la

absorbancia a una longitud de onda de 560 nm. En un método de glucosa tritiada, ratas conscientes son cebadas con glucosa tritiada en agua. Las ratas son sujetadas suavemente por la cola, cuya punta es anestesiada usando lidocaína. El tritio en el plasma separado de la sangre de la cola se colecta en varios puntos de tiempo y se detecta en un contador beta. Se administran normalmente compuestos de prueba casi 1 minuto antes de la cebadura.

Los compuestos agonistas y antagonistas de amilina pueden exhibir actividad en la prueba de unión al receptor en el orden de menos de aproximadamente 1 a 5 nM, de preferencia menos de aproximadamente 1 nM, y más preferiblemente menos de aproximadamente 50 pM. En la prueba del músculo sóleo, los compuestos agonistas de amilina pueden mostrar valores de EC_{50} del orden de menos de aproximadamente 1 a 10 micromolar. En la prueba del músculo sóleo, los antagonistas de amilina pueden mostrar valores de IC_{50} del orden de menos de aproximadamente 1 a 2 micromolar. En las pruebas de vaciamiento gástrico, compuestos agonistas preferidos muestran valores de ED_{50} del orden de menos de 100 µg/rata. Los compuestos antagonistas no mostrarían efecto alguno, o el efecto opuesto en la prueba de vaciamiento gástrico.

En un ejemplo de método para obtener los compuestos, los compuestos de la invención pueden prepararse usando técnicas de síntesis de péptidos de fase sólida estándar, y de preferencia un sintetizador de péptidos automatizado o semi-automatizado. Típicamente, mediante el uso

de dichas técnicas, un aminoácido protegido con α-N-carbamoilo y un aminoácido unido a la cadena peptídica creciente sobre una resina, son acoplados a temperatura ambiente en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, N-metilpirrolididona o cloruro de metileno en presencia de agentes de acoplamiento tales como diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en presencia de una base tal como diisopropiletilamina. El grupo protector de α-N-carbamoilo es removido de la resina-péptido resultante usando un reactivo tal como ácido trifluoroacético o piperidina, y la reacción de acoplamiento repetida con el siguiente aminoácido N-protegido deseado que se va a añadir a la cadena peptídica. Grupos N-protectores adecuados son bien conocidos en la técnica, siendo preferidos en la presente t-butiloxicarbonilo (tBoc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Otros métodos para sintetizar o expresar amilina y agonistas de amilina y purificarlos, son conocidos por los expertos en la técnica.

Agentes antiobesidad para su uso en la presente invención, también incluyen hormonas peptídicas de exendina y agonistas de exendina. Hormonas peptídicas de exendina nativas se conocen en la técnica, como lo son análogos y derivados peptídicos funcionales. Ciertos péptidos nativos, análogos de péptidos y derivados se describen en la presente; sin embargo, debe reconocerse que cualquier péptido de exendina conocido que exhiba actividad hormonal conocida en la técnica, puede usarse en conjunto con la presente invención. Ejemplos de péptidos de exendina incluyen exendina-3 (His Ser Asp Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala

Val Arg Leu Phe He Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO: 181)) y exendina 4 (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe He Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO: 182)).

Cualquier análogo o derivado de péptido de exendina conocido en la técnica, puede usarse en conjunto con la presente invención. En algunas modalidades, los análogos y derivados de péptido de exendina tienen por lo menos una actividad hormonal de un péptido de exendina nativo. En algunas modalidades, los análogos de péptido de exendina son agonistas de un receptor el cual un péptido de exendina nativo es capaz de mostrar unión específica. Los compuestos de exendina incluyen análogos de péptido de exendina en los cuales uno o más aminoácidos de ocurrencia natural son eliminados o reemplazados con otros aminoácidos. Como es sabido en la técnica, dichos análogos de exendina pueden ser amidados o pueden estar en la forma de ácido.

En algunas modalidades, un análogo de exendina puede tener una o más sustituciones, supresiones, inversiones o adiciones de aminoácido en comparación con una exendina nativa o natural. De esta manera, los análogos de exendina pueden tener una secuencia de aminoácidos que tenga una o más sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos en comparación con una exendina de ocurrencia natural, por ejemplo, exendina 4. En algunas modalidades, un análogo de exendina tiene una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 30 o menos, 25 o menos, 20 o

menos, 15 o menos, 10 o menos, 5 o menos, 4 o menos, 3 o menos, 2 o menos, o 1 o menos sustituciones, adiciones o supresiones en comparación con una exendina de ocurrencia natural, tal como exendina 4.

Ejemplos de compuestos de exendina incluyen análogos de agonistas de exendina 4 que incluyen, sin limitación, ^{14}Leu,^{25}Phe-exendina 4 (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe He Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO: 183), ^{5}Ala,^{14}Leu,^{25}Phe-exendina 4 (His Gly Glu Gly Ala Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe He Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO: 184)) y ^{14}Leu,^{22}Ala,^{25}Phe-exendina 4 (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Ala He Glu Phe Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO: 185)). Otros ejemplos de análogos de exendina incluyen, sin limitación, exendina 4 (1-30) (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe He Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly (SEQ ID NO: 186)), exendina 4 (1-28) amida (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe He Glu Trp Leu Lys Asn-NH2 (SEQ ID NO: 187)), 14Leu,25Phe exendina 4 (16-28) amida (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe He Glu Phe Leu Lys Asn-NH2 (SEQ ID NO: 188)) y 14Leu,22Ala,25Phe exendina 4 (1-28) amida (His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Ala He Glu Phe Leu Lys Asn-NH2 (SEQ ID NO:

189)).

Otros ejemplos de agonistas de exendina se describen en la solicitud de patente de EE. UU. No. de serie 10/181,102, y la solicitud del PCT No. PCT/US98/16387, las cuales reclaman el beneficio de la solicitud de patente de EE. UU. No. de serie 60/055,404, presentada en agosto 8 de 1997, las cuales se incorporan en la presente como referencia. Ejemplos de agonistas de exendina incluyen compuestos de la fórmula (I), fórmula (II) y fórmula (III) de la solicitud de patente de EE. UU. No. de serie 10/181,102 y la solicitud del PCT No. PCT/US98/16387.

Otros agonistas de exendina se describen en la solicitud de patente de EE. UU. No. de serie 09/554,533 y la solicitud del PCT No. de serie PCT/US98/24210, las cuales reclaman el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. No. 60/065,442, presentada en noviembre 14 de 1997, las cuales se incorporan en la presente como referencia. Otros agonistas de exendina se describen en la solicitud de patente de EE. UU. No. de serie 09/554,531 y la solicitud del PCT No. de serie PCT/US98/24273, las cuales reclaman el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. No. 60/066,029, presentada en noviembre 14 de 1997, las cuales se incorporan en la presente como referencia. Otros agonistas de exendina se describen en la solicitud del PCT No. de serie PCT/US97/14199, presentada en agosto 8 de 1997, la cual es una continuación en parte de la solicitud de patente de EE. UU. No. de serie 08/694,954, presentada en agosto 8 de 1996, las cuales se incorporan en la presente como referencia. Otros agonistas de exendina se describen en la

patente de EE. UU. No. 6,956,026, la cual reclama la prioridad a la solicitud provisional de EE. UU. No. 60/034,905, presentada en enero 7 de 1997, las cuales se incorporan en la presente como referencia. Otros análogos y derivados de exendina se describen en el documento US 2004/0209803 A1, presentado en diciembre 19 de 2003, el cual se incorpora en la presente como referencia.

Los agentes antiobesidad de la presente invención también incluyen los siguientes: factor neurotrófico ciliar (CNTF), polipéptidos relacionados con el CNTF, polipéptidos del CNTF modificados, agonistas del CNTF y análogos del CNTF que incluyen, sin limitación, AXOKINE® (Regeneron). El CNTF, polipéptidos relacionados con el CNTF y el CNTF o composiciones que contienen polipéptidos relacionados con el CNTF adecuados para su uso en los métodos de la invención, se conocen en la técnica. Polipéptidos del CNTF, polipéptidos relacionados con el CNTF, polipéptidos del CNTF modificados, y agonistas, análogos, derivados, preparaciones, formas farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, dosis y vías de administración del CNTF, se han descrito previamente, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. Nos. 6,680,291 y 6,767,894, y en la solicitud del PCT números de publicación WO 94/09134, WO 98/22128, y WO 99/43813, las cuales se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

Los agentes antiobesidad de la presente invención también incluyen inhibidores del transporte de serotonina (5HT) que incluyen, sin limitación, paroxetina, fluoxetina, fenfluramina, fluvoxamina, sertralina e

imipramina. Los agentes antiobesidad en la presente invención también incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina que incluyen, sin limitación, dexfenfluramina, fluoxetina, sibutramina (por ejemplo, MERIDIA®), y los descritos en la patente de EE. UU. No. 6,365,633 y la solicitud de patente del PCT Nos. de publicación WO 01/27060 y WO 01/162341, las cuales se incorporan en su totalidad en la presente como referencia. Dichos inhibidores del transporte de 5HT e inhibidores de la recaptación de serotonina, y análogos, derivados, preparaciones, formas farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, dosis y vías de administración de los mismos, se han descrito previamente.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen agonistas selectivos de serotonina y agonistas selectivos del receptor de 5-HT2C e incluyen, sin limitación, los descritos en la patente de EE. UU. No. 3,914,250; y la solicitud del PCT Nos. de publicación WO 02/36596, WO 02/48124, WO 02/10169, WO 01/66548, WO 02/44152; WO 02/51844, WO 02/40456 y WO 02/40457, las cuales se incorporan en su totalidad en la presente como referencia. Dichos agonistas selectivos de serotonina y agonistas del receptor de 5-HT2C, composiciones que contienen dichos agonistas y vías de administración adecuadas para su uso en los métodos de la invención, se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Halford *et al.* (2005) *Curr. Drug Targets* 6: 201-213 y Weintraub *et al.* (1984) *Arch. Intern. Med.* 144: 1143-1148.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención

también incluyen antagonistas/agonistas inversos de los receptores canabinoides centrales (los receptores de CB-1) que incluyen, sin limitación, rimonabant (Sanofi Synthelabo) y SR-147778 (Sanofi Synthelabo). Antagonistas/agonistas inversos de CB-1, y derivados, preparaciones, formas farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, dosis y vías de administración de los mismos, se han descrito previamente, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. Nos. 6,344,474, 6,028,084, 5,747,524, 5,596,106, 5,532,237, 4,973,587, 5,013,837, 5,081,122, 5,112,820, 5,292,736 y 5,624,941; así como en la solicitud de patente europea Nos. EP-656 354 y EP-658546; y en la solicitud del PCT Nos. de publicación WO 96/33159, WO 98/33765, WO98/43636, WO98/43635, WO 01/09120, WO98/31227, WO98/41519, WO98/37061, WO00/10967, WO00/10968, WO97/29079, WO99/02499, WO 01/58869 y WO 02/076949, las cuales se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen melanocortinas y agonistas de melanocortinas. Las melanocortinas son péptidos del gen de pro-opiomelanocortina, que incluyen hormona estimuladora de melanocitos α (α-MSH) y hormona adrenocorticotrófica (ACTH), y se conocen cinco receptores de melanocortina, a saber, MC1-5R. MC4R parece desempeñar una función en el balance de energía y obesidad. Véase, por ejemplo, Anderson *et al.* (2001) *Expert Opin. Ther. Patents* 11: 1583-1592, Speake *et al.* (2002) *Expert Opin. Ther. Patents* 12: 1631-1638, y Bednarek *et al.* (2004) *Expert Opin. Ther. Patents* 14: 327-

336. Agonistas de melanocortina que incluyen, sin limitación, agonistas de MC4R, y composiciones que contienen dichos agonistas adecuados para su uso en los métodos de la invención, se conocen en la técnica. Agonistas de MCR, agonistas de MC4R, derivados, preparaciones, formas farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, dosis y vías de administración de los mismos se han descrito previamente, por ejemplo, en las siguientes solicitudes de patente del PCT, las cuales se incorporan en su totalidad en la presente como referencia: WO 03/007949, WO 02/068388, WO 02/068387, WO 02/067869, WO 03/040117, WO 03/066587, WO 03/068738, WO 03/094918 y WO 03/031410.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen antagonistas del receptor del subtipo 5 de glutamato metabotrópicos (mGluR5) que incluyen, sin limitación, compuestos tales como 2-metil-6-(feniletinil)-piridina (MPEP) y (3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etinil]piridina) (MTEP), y los compuestos descritos en Anderson *et al.* (2003) *J. Eur. J. Pharmacol.* 473: 35-40; Cosford *et al.* (2003) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13(3): 351-4; y Anderson *et al.* (2002) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 303: 1044-1051.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen topiramato (TOPIMAX® (Ortho McNeil Pharmaceuticals), indicado como un anticonvulsivante, pero conocido también por aumentar la pérdida de peso.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen antagonistas del neuropéptido Y1 (NPY1) y antagonistas de

NPY5. Antagonistas de NPY1 y NPY5 se conocen en la técnica. Véase, por ejemplo, Duhault *et al.* (2000) *Can. J Physiol. Pharm.* 78: 173-185, y las patentes de EE. UU. Nos. 6,124,331, 6,214,853 y 6,340,683. Antagonistas de NPY1 y NPY5, derivados, preparaciones, formas farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, dosis y vías de administración de los mismos, se han descrito previamente. Antagonistas de NPY1 útiles en la presente invención incluyen: patente de EE. UU. No. 6,001,836; y la solicitud del PCT Nos. de publicación WO 96/14307, WO 01/23387, WO 99/51600, WO 01/85690, WO 01/85098, WO 01/85173 y WO 01/89528, las cuales se incorporan en su totalidad en la presente como referencia. Antagonistas de NPY5 útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, los compuestos descritos en: patentes de EE. UU. Nos. 6,140,354, 6,191,160, 6,258,837, 6,313,298, 6,337,332, 6,329,395, 6,340,683, 6,326,375 y 6,335,345; patente europea Nos. EP-01010691 y EP-01044970; y patente del PCT Nos. de publicación WO 97/19682, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 98/27063, WO 00/64880, WO 00/68197, WO 00/69849, WO 01/09120, WO 01/85714, WO 01/85730, WO 01/07409, WO 01/02379, WO 01/02379, WO 01/23388, WO,01/23389, WO 01/44201, WO 01/62737, WO 01/62738, WO 01/09120, WO 02/22592, WO 0248152, WO 02/49648 y WO 01/14376.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen antagonistas de la hormona concentradora de melanina (MCH), que incluyen antagonistas del receptor 1 de hormona concentradora

de melanina (MCH1R), tales como T-226296 (Takeda), y antagonistas del receptor 2 de hormona concentradora de melanina (MCH2R). Antagonistas del receptor de MCH, derivados, preparaciones, formas farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, dosis y vías de administración de los mismos, se han descrito previamente, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE. UU. Nos. de publicación 2005/0009815, 2005/0026915, 2004/0152742 y 2004/0209865; en la solicitud de patente del PCT Nos. de publicación WO 01/82925, WO 01/87834, WO 02/06245, WO 02/04433 y WO 02/51809; y en la solicitud de patente japonesa JP 13226269, las cuales se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen antagonistas de opioides que incluyen, sin limitación, los descritos en la solicitud del PCT No. WO 00/21509. Antagonistas de opioides específicos útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, nalmefene (REVEX®), 3-metoxinaltrexona, naloxona, naltrexona, naloxonazina, beta-funaltrexamina, delta1 ([D-Ala2,Leu5,Cys6]-encefalina (DALCE), isotiocianato de naltrindol y norbinaltorfamina.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen antagonistas de orexina que incluyen, sin limitación, los descritos en la solicitud de patente del PCT Nos. WO 01/96302, WO 01/68609, WO 02/51232 y WO 02/51838. Antagonistas de orexina específicos útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, SB-334867-A.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen agonistas del neuropéptido Y2 (NP Y2) que incluyen, sin limitación, compuestos tales como PYY3-36 (véase, por ejemplo, Batterham *et al.* (2003) *Nature* 418: 650-654), NPY3-36, y otros agonistas de Y2 tales como N-acetil [Leu(28,31)] NPY 24-36 (White-Smith *et al* (1999) *Neuropeptides* 33: 526-533, TASP-V (Malis *et al.* (1999) *Br. J. Pharmacol.* 126: 989-996) y ciclo-(28/32)-Ac-[Lys28-Glu32]-(25-36)-pNPY (Cabrele *et al.* (2000) *J. Pept. Sci.* 6: 97-122). Los agentes antiobesidad en la presente invención también incluyen agonistas del neuropéptido Y4 (NPY4) que incluyen, sin limitación, compuestos tales como péptido pancreático (PP) (véase, por ejemplo, Batterham *et al.* (2003) *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88: 3989-3992) y otros agonistas de Y4, tales como 1229U91 (véase Raposinho *et al.* (2000) *Neuroendocrinology* 71: 2-7). Agonistas de NPY2 y agonistas de NPY4, derivados, preparaciones, formas farmacéuticas, composiciones farmacéuticas, dosis y vías de administración de los mismos se han descrito previamente, por ejemplo, en la publicación de la patente de EE. UU. No. 2002/0141985 y en la solicitud del PCT publicación No. WO 2005/077094.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen antagonistas/agonistas inversos de histamina 3 (H3) que incluyen, sin limitación, los descritos en la solicitud del PCT No. WO 02/15905, O-[3-(1H-imidazol-4-il)propanol]carbamatos (Kiec-Kononowicz *et al.* (2000) *Pharmazie* 55: 349-355), antagonistas del receptor de histamina H3 que contienen piperidina (Lazewska *et al.* (2001) *Pharmazie* 56: 927-932),

derivados de benzofenona y compuestos relacionados (Sasse *et al.* (2001) *Arch. Pharm.* (Weinheim) 334: 45-52), N-fenilcarbamatos sustituidos (Reidemeister *et al.* (2000) *Pharmazie* 55: 83-86), y derivados de proxifan (Sasse *et al.* (2000) *J. Med. Chem.* 43: 3335-3343). Antagonistas/agonistas inversos de H3 específicos útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, tioperamida, N-(4-pentenil)carbamato de 3-(1H-imidazol-4-il)propilo, clobenpropit, yodofenpropit, imoproxifan y GT2394 (Gliatech).

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen colecistocinina (CCK) y agonistas de CCK. Agonistas de colecistocinina-A (CCK-A) útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, los descritos en la patente de EE. UU. No. 5,739,106. Agonistas de CCK-A específicos incluyen, sin limitación, AR-R 15849, GI 181771, JMV-180, A-71378, A-71623 y SR146131.

Los agentes antiobesidad para su uso en la presente invención también incluyen antagonistas de grelina tales como los descritos en la solicitud de PCT Nos. de publicación WO 01/87335 y WO 02/08250. Los antagonistas de grelina se conocen también como antagonistas de GHS (receptor del secretagogo de la hormona de crecimiento). Las composiciones y métodos de la presente invención comprenden por lo tanto el uso de antagonistas de GHS en lugar de antagonistas de grelina.

Dosificación/formas farmacéuticas

Los agentes antiobesidad y agentes reductores de peso

(referidos en la presente en esta sección como los "compuestos") pueden administrarse solos o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis individuales o dosis múltiples. Estos compuestos farmacéuticos pueden formularse con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de acuerdo con técnicas convencionales, tales como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences por E. W. Martin. Véase también Wang *et al.* (1988) *J. of Parenteral Sci. and Tech.*, reporte técnico No. 10, Supl. 42: 2S.

En general, los compuestos pueden formularse en una composición farmacéutica estable y segura para administración a un paciente. Las formas farmacéuticas contempladas para su uso en los métodos de la invención pueden comprender aproximadamente 0.01 a 1.0% (en p/v), en ciertos casos 0.05 a 1.0%, del compuesto, aproximadamente 0.02 a 0.5% (en p/v) de un amortiguador de acetato, fosfato, citrato o glutamato que permita un pH de la composición final de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 7.0; aproximadamente 1.0 a 10% (en p/v) de un tonificador de carbohidrato o alcohol polihídrico y, opcionalmente, aproximadamente 0.005 a 1.0% (en p/v) de un conservador seleccionado del grupo que consiste de m-cresol, alcohol bencílico, metil-, etil-, propil- y butil- parabenos y fenol. Dicho conservador se incluye generalmente si el péptido formulado se va a incluir en un producto de uso múltiple.

En modalidades particulares de la presente invención, una forma

farmacéutica de la presente invención puede contener una escala de concentraciones del compuesto, por ejemplo, entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 98% en p/p, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 98% en p/p, o de preferencia entre 80% y 90% en p/p, o de preferencia entre aproximadamente 0.01% y aproximadamente 50% en p/p, o más preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 25% en p/p en estas modalidades. Una cantidad suficiente de agua para inyección puede usarse para obtener la concentración deseada de la solución.

Agentes tonificadores adicionales tales como cloruro de sodio, así como otros excipientes conocidos, pueden estar también presentes, si se desea. En algunos casos, dichos excipientes son útiles en el mantenimiento de la tonicidad general del compuesto. Un excipiente puede incluirse en las formas farmacéuticas actualmente descritas a varias concentraciones. Por ejemplo, puede incluirse un excipiente en la escala de concentración de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 20% en p/p, de preferencia entre aproximadamente 0.02% y 0.5% en p/p, aproximadamente 0.02% a aproximadamente 10% en p/p, o aproximadamente 1% a aproximadamente 20% en p/p. Además, de forma similar a las propias formas farmacéuticas presentes, puede incluirse un excipiente en forma de sólido (incluyendo pulverizado), líquido, semisólido o gel.

Las formas farmacéuticas se pueden componer varias formas, por ejemplo, sólido, líquido o semisólido. El término "sólido", como se usa en la presente, se usa para abarcar todos los usos normales de este término

incluyendo, por ejemplo, polvos y formas farmacéuticas liofilizadas. Las formas farmacéuticas actualmente descritas pueden ser liofilizadas.

Los términos amortiguador y solución amortiguadora, cuando se usan con respecto a la concentración de iones hidrógeno o pH, se refieren a la capacidad de un sistema, en particular una solución acuosa, para resistir un cambio de pH tras la adición de ácido o álcali, o tras la dilución con un disolvente. Característica de las soluciones amortiguadoras, que experimentan pequeños cambios de pH tras la adición de ácido o base, es la presencia de un ácido débil y una sal del ácido débil, o una base débil y una sal de la base débil. Un ejemplo del primer sistema es ácido acético y acetato de sodio. El cambio de pH es ligero, en tanto la cantidad de ion hidronio o hidroxilo añadida no rebase la capacidad del sistema amortiguador para neutralizarlo.

Como se describe en la presente, una variedad de vehículos líquidos es adecuada para su uso en las formas farmacéuticas de los agentes antiobesidad peptídicos, por ejemplo, agua o una suspensión o mezcla de disolvente orgánico/acuoso.

La estabilidad de una forma farmacéutica peptídica para su uso en la presente invención es realzada manteniendo el pH de la forma farmacéutica en la escala de aproximadamente 3.0 a aproximadamente 7.0, cuando está en forma líquida. En algunas modalidades, el pH de la forma farmacéutica se mantiene en la escala de aproximadamente 3.5 a 5.0, o aproximadamente 3.5 a 6.5, en algunas modalidades de aproximadamente 3.7

a 4.3, o aproximadamente 3.8 a 4.2. En algunas modalidades, el pH puede ser aproximadamente 4.0. Aunque que no se desea limitarse por esta teoría, se entiende actualmente que cuando el pH de la forma farmacéutica es mayor de 5.5, puede acelerarse la degradación química del péptido de modo que la vida útil puede ser menor de aproximadamente dos años.

En algunas modalidades, el amortiguador con los agentes antiobesidad es un amortiguador de acetato (de preferencia a una concentración en la forma farmacéutica final de aproximadamente 1 a 5 a aproximadamente 60 mM), amortiguador de fosfato (de preferencia a una concentración en la forma farmacéutica final de aproximadamente 1 a 5 a aproximadamente 30 mM) o amortiguador de glutamato (de preferencia a una concentración en la forma farmacéutica final de aproximadamente 1 a 5 a aproximadamente 60 mM). En algunas modalidades, el amortiguador es de acetato (de preferencia una concentración en la forma farmacéutica final de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mM).

Un estabilizador puede incluirse en las formas farmacéuticas de los agentes antiobesidad pero, y de modo importante, no se requiere necesariamente. Sin embargo, si se incluye, un estabilizador útil en la práctica de la presente invención es un carbohidrato o un alcohol polihídrico. Un estabilizador adecuado útil en la práctica de la presente invención es aproximadamente 1.0 a 10% (en p/v) de un carbohidrato o alcohol polihídrico. Los alcoholes polihídricos y carbohidratos comparten la misma característica en sus estructuras de base, es decir, -CHOH-CHOH-, la cual es responsable

de la estabilización de las proteínas. Los alcoholes polihídricos incluyen compuestos tales como sorbitol, manitol, glicerol y polietilenglicoles (PEGs). Estos compuestos son moléculas de cadena recta. Los carbohidratos, tales como manosa, ribosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, maltosa, inositol y lactosa, por otra parte, son moléculas cíclicas que pueden contener un grupo ceto o aldehído. Se ha demostrado que estas dos clases de compuestos son efectivas para estabilizar las proteínas contra la desnaturalización causada por la temperatura elevada y por procedimientos de congelación-descongelación o liofilización. Carbohidratos adecuados incluyen: galactosa, arabinosa, lactosa, o cualquier otro carbohidrato que no tenga un efecto adverso sobre un paciente diabético, es decir, el carbohidrato no sea metabolizado para formar concentraciones inaceptablemente grandes de glucosa en la sangre. Dichos carbohidratos son bien conocidos en la técnica como adecuados para diabéticos. La sacarosa y fructosa son adecuadas para su uso con el compuesto en aplicaciones no en diabéticos (por ejemplo, en el tratamiento de obesidad).

En algunas modalidades, si se incluye un estabilizador, el compuesto es estabilizado con un alcohol polihídrico tal como sorbitol, manitol, inositol, glicerol, xilitol y copolímero de polipropileno/etilenglicol, así como varios polietilenglicoles (PEG) de peso molecular 200, 400, 1450, 3350, 4000, 6000 y 8000). El manitol es el alcohol polihídrico preferido en algunas modalidades. Otra característica útil de las formas farmacéuticas liofilizadas de la presente invención, es el mantenimiento de la tonicidad de las formas

farmacéuticas liofilizadas descritas en la presente con el mismo componente de la forma farmacéutica que sirve para mantener su estabilidad. En algunas modalidades, el manitol es el alcohol polihídrico preferido usado para este propósito.

La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) establece que agentes antimicrobianos en concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas, deben añadirse a preparaciones contenidas en recipientes de dosis múltiples. Deben estar presentes en concentración adecuada a la hora del uso para prevenir la multiplicación de microorganismos introducidos inadvertidamente en la preparación, mientras se retira una porción del contenido con una aguja hipodérmica y jeringa, o usando otros medios invasivos para suministro, tales como inyectores de pluma. Deben evaluarse los agentes antimicrobianos para asegurar la compatibilidad con otros componentes de la forma farmacéutica, y debe evaluarse su actividad en la forma farmacéutica completa para asegurar que un agente particular que es eficaz en una forma farmacéutica no sea ineficaz en otra. No es raro encontrar que un agente antimicrobiano particular es eficaz en una forma farmacéutica pero no en otra forma farmacéutica.

Un conservador es, en el sentido farmacéutico común, una sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano, y puede añadirse a las formas farmacéuticas para este propósito para evitar la descomposición consecuente de la forma farmacéutica causada por los microorganismos. Aunque la cantidad del conservador no sea grande, puede afectar no obstante

la estabilidad general del péptido.

Aunque el conservador para su uso en las composiciones farmacéuticas puede variar de 0.005 a 1.0% (en p/v), en algunas modalidades la escala para cada conservador, solo o en combinación con otros, es: alcohol bencílico (0.1-1.0%) o m-cresol (0.1-0.6%) o fenol (0.1-0.8%), o combinación de metil- (0.05-0.25%) y etil- o propil- o butil- (0.005%-0.03%) parabenos. Los parabenos son ésteres de alquilo inferior de ácido para-hidroxibenzoico. Una descripción detallada de cada conservador se expone en Remington's Pharmaceutical Sciences por Martin.

La pramlintida no tiene una tendencia a adsorberse sobre el vidrio en un recipiente de vidrio cuando está en una forma líquida; por lo tanto, no se requiere un agente tensoactivo para estabilizar adicionalmente la forma farmacéutica. Sin embargo, con respecto a compuestos que tienen dicha tendencia cuando están en forma líquida, debe usarse un agente tensoactivo en su forma farmacéutica. Estas formas farmacéuticas pueden ser entonces liofilizadas. Los agentes tensoactivos causan con frecuencia desnaturalización de las proteínas, por disolución hidrofóbica y por separación de los puentes de sales. Las concentraciones relativamente bajas de agente tensoactivo pueden ejercer una potente actividad de desnaturalización, debido a las fuertes interacciones entre las porciones del agente tensoactivo y los sitios reactivos en las proteínas. Sin embargo, el uso juicioso de esta interacción puede estabilizar las proteínas contra la desnaturalización interfacial o de superficie. Agentes tensoactivos que puedan estabilizar

adicionalmente el péptido pueden estar presentes opcionalmente en la escala de aproximadamente 0.001 a 0.3% (en p/v) de la forma farmacéutica total, e incluyen polisorbato 80 (es decir, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán), CHAPS® (es decir, 1-propansulfonato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]), Brij® (por ejemplo, Brij 35, el cual es éter laurílico de polioxietileno (23)), poloxámero, u otro agente tensoactivo no iónico.

Puede ser deseable también añadir cloruro de sodio u otra sal para ajustar la tonicidad de la forma farmacéutica, dependiendo del tonificador seleccionado. Sin embargo, esto es opcional y depende de la forma farmacéutica particular seleccionada. Las formas farmacéuticas parenterales pueden ser de preferencia isotónicas o sustancialmente isotónicas.

Un vehículo preferido para productos parenterales es el agua. Agua de calidad adecuada para administración parenteral puede prepararse por destilación o por ósmosis inversa. El agua para inyección es el vehículo acuoso preferido para su uso en las formas farmacéuticas.

Es posible que puedan estar presentes otros ingredientes en las formas farmacéuticas. Dichos ingredientes adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes mojantes, emulsionantes, aceites, antioxidantes, agentes de abultamiento, modificadores de tonicidad, agentes quelantes, iones de metal, vehículos oleaginosos, proteínas (por ejemplo, albúmina de suero humano, gelatina o proteínas) y un zwitterión (por ejemplo, un aminoácido tal como betaína, taurina, arginina, glicina, lisina e histidina). Además, soluciones de polímero, o mezclas con polímeros, proveen la oportunidad para la liberación

controlada del péptido. Dichos ingredientes adicionales, de hecho, no deben afectar adversamente la estabilidad general de la forma farmacéutica de la presente invención.

Los recipientes son también una parte integral de la forma farmacéutica de una inyección, y pueden considerarse como un componente, ya que no existe recipiente que sea totalmente inerte, o de alguna manera no afecte el líquido que contiene, en particular si el líquido es acuoso. Por lo tanto, la selección de un recipiente para una inyección particular debe basarse en la consideración de la composición del recipiente, así como de la solución, y el tratamiento al cual serán sometidos. La adsorción del péptido a la superficie de vidrio del vial puede reducirse también al mínimo, si es necesario, por el uso de vidrio de borosilicato, por ejemplo, vidrio de borosilicato #33 tipo I de Wheaton (Wheaton, tipo I-33) o su equivalente (Wheaton Glass Co.). Otros fabricantes de viales de vidrio similares de borosilicato y cartuchos aceptables para fabricación, incluyen Kimbel Glass Co., West Co., Bünder Glas GMBH y Forma Vitrum. Las propiedades biológicas y químicas del compuesto pueden estabilizarse por formulación y liofilización en un vial para suero de borosilicato tipo I-33 de Wheaton hasta una concentración final de 0.1 mg/ml y 10 mg/ml del compuesto en presencia de manitol a 5% y Tween 80 a 0.02%.

Para formas farmacéuticas que se van a suministrar por inyección, para permitir la introducción de una aguja de una jeringa hipodérmica en un vial de dosis múltiples y proveer el resellado tan pronto

como la aguja sea retirada, el extremo abierto de cada vial es sellado de preferencia con el encierro de un tapón de caucho mantenido en su lugar por una banda de aluminio.

Tapones para viales de vidrio tales como West 4416/50, 4416/50 (recubierto de teflón) y 4406/40, Abbott 5139 o cualquier tapón equivalente, pueden usarse como el encierro para la forma farmacéutica inyectable. Para formas farmacéuticas que comprenden agentes antiobesidad peptídicos, estos tapones son compatibles con el péptido, así como los otros componentes de la forma farmacéutica. Los inventores han descubierto también que estos tapones pasan la prueba de integridad del tapón cuando se ponen a prueba usando patrones de uso en los pacientes, por ejemplo, cuando el tapón pueda soportar por lo menos aproximadamente 100 inyecciones. En forma alternativa, el péptido puede ser liofilizado en viales, jeringas o cartuchos para reconstitución subsiguiente. Las formas farmacéuticas líquidas de la presente invención pueden ser llenadas en uno o dos cartuchos con cámara, o una a dos jeringas con cámara.

Cada uno de los componentes de la forma farmacéutica anteriormente descritos es conocido en la técnica, y se describen en Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Vol. 1, 2a. ed., Avis *et al.*, ed., Marcel Dekker, New York, N.Y. 1992, cita incorporada en su totalidad en la presente como referencia.

El procedimiento de fabricación para las formas farmacéuticas líquidas anteriores implica generalmente pasos de combinación, filtración

estéril y llenado. El procedimiento de combinación implica la disolución de los ingredientes en un orden específico (conservador seguido de estabilizador/agentes de tonicidad, amortiguadores y péptidos), o disolución al mismo tiempo.

Las formas farmacéuticas alternativas, por ejemplo no parenterales, pueden no requerir esterilización. Sin embargo, si se desea esterilización o es necesaria, puede usarse cualquier procedimiento de esterilización adecuado en el desarrollo de la forma farmacéutica de péptidos de la presente invención. Procedimientos de esterilización típicos incluyen filtración, vapor (calor húmedo), calor seco, gases (por ejemplo, óxido de etileno, formaldehído, dióxido de cloro, óxido de propileno, beta-propiolactona, ozono, cloropicrina, ácido peracético, bromuro de metilo, y similares), exposición a una fuente de radiación, y manejo aséptico. La filtración es el método de esterilización preferido para las formas farmacéuticas líquidas de la presente invención. La filtración estéril implica filtración a través de 0.45 µm y 0.22 µm (1 ó 2), la cual puede estar conectada en serie. Después de la filtración, la solución se llena en viales o recipientes adecuados.

En algunas modalidades, los agentes antiobesidad se administran periféricamente a los sujetos. En algunas modalidades, las formas farmacéuticas líquidas de la presente invención están destinadas para administración parenteral. Vías de administración adecuadas incluyen las vías intramuscular, intravenosa, subcutánea, intradérmica, intraarticular, intratecal, y similares. En algunas modalidades, se prefiere la vía de

administración subcutánea. En algunas modalidades, se prefiere también el suministro en mucosas. Estas vías incluyen, pero no están limitadas a, las vías oral, nasal, sublingual, pulmonar y bucal, las cuales pueden incluir la administración del péptido en forma líquida, semisólida o sólida. Para formas farmacéuticas que comprenden agentes antiobesidad peptídicos, la administración por medio de estas vías requiere sustancialmente más péptido para lograr los efectos biológicos deseados debido a que existe biodisponibilidad disminuida en comparación con el suministro parenteral. Además, puede lograrse el suministro por liberación controlada parenteral formando microcápsulas poliméricas, matrices, soluciones, implantes y dispositivos, y administrándolos parenteralmente o por medios quirúrgicos. Ejemplos de formas farmacéuticas de liberación controlada se describen en las patentes de EE. UU. Nos. 6,368,630, 6,379,704 y 5,766,627, las cuales se incorporan en la presente como referencia. Estas formas de dosis pueden tener una menor biodisponibilidad debido al entrampado de parte del péptido en la matriz de polímero o dispositivo. Véase, por ejemplo, las patentes de EE. UU. Nos. 6,379,704, 6,379,703 y 6,296,842.

Los compuestos pueden proveerse en forma de dosis unitaria que contiene una cantidad del compuesto con o sin insulina o glucosa (o una fuente de glucosa) que será efectiva en una dosis o dosis múltiples para controlar los efectos de la grelina. Cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos para el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con grelina, son aquellas suficientes para tratar, prevenir o mejorar los efectos

fisiológicos de los niveles no deseables de grelina.

Como los expertos en la técnica reconocerán, una cantidad efectiva de los agentes antiobesidad variará con muchos factores que incluyen la edad y el peso del paciente, la condición física del paciente, la condición que se va a tratar, y otros factores. Una cantidad efectiva de los agentes antiobesidad variará también con la combinación particular administrada. Como se describe en la presente, la administración de los agentes en combinación puede permitir que una cantidad reducida de cualquiera de los agentes administrados sea una cantidad efectiva.

Sin embargo, dosis típicas pueden contener desde un límite inferior de aproximadamente 1 µg, 5 µg, 10 µg, 50 µg a 100 µg, hasta un límite superior de aproximadamente 100 µg, 500 µg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 50 mg o 100 mg del compuesto farmacéutico por día. Contempladas también son otras escalas de dosis tales como 0.1 µg a 1 mg del compuesto por dosis. Las dosis por día pueden suministrarse en dosis unitarias discretas, provistas continuamente en un periodo de 24 horas o cualquier porción de esas 24 horas. El número de dosis por día puede ser de 1 a aproximadamente 4 por día, aunque podría ser mayor. El suministro continuo puede ser en la forma de infusiones continuas. Los términos "QID," "TID," "BID" y "QD" se refieren a la administración 4, 3, 2 y 1 veces al día, respectivamente. Ejemplos de dosis y regímenes de infusión incluyen de 0.005 nmol/kg a aproximadamente 20 nmol/kg por dosis discreta, o de aproximadamente 0.01/pmol/kg/min a aproximadamente 10 pmol/kg/min en una infusión continua. Estas dosis e

infusiones pueden suministrarse por administración intravenosa (i.v.) o administración subcutánea (s.c). Ejemplos de la dosis total/suministro de la composición farmacéutica administrada i.v., pueden ser de aproximadamente 2 µg a aproximadamente 8 mg por día, mientras que la dosis total/suministro de la composición farmacéutica administrada s.c. puede ser de aproximadamente 6 µg a aproximadamente 6 mg por día.

La leptina y los derivados de leptina pueden administrarse, por ejemplo, a una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, en algunos casos, de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.3 mg/kg. La administración puede ser por inyección de una dosis individual o en dosis divididas.

Puede administrarse sibutramina, por ejemplo, a una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en algunos casos de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg en una dosis individual o en dosis divididas 2 ó 3 veces por día, o en forma de liberación sostenida. En algunos casos, puede administrarse la sibutramina a la dosis diaria individual de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg o 30 mg oralmente.

Puede administrarse rimonabant, por ejemplo, a una dosificación diaria de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 8 mg/kg, en algunos casos de aproximadamente 0.3 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal en una dosis individual o en dosis divididas 2 a 3 veces por día, o en una forma de liberación sostenida.

Los siguientes ejemplos se proveen para ilustrar, pero no para

limitar, la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

La obesidad inducida por la dieta (DIO) en la rata Sprague-Dawley, es un modelo valioso para el estudio de la obesidad y la regulación de la homeostasis de la energía. Estas ratas se desarrollaron de una línea de ratas (Crl:CD®(SD)BR) que están propensas a volverse obesas bajo una dieta relativamente alta en grasas y energía. Véase, por ejemplo, Levin (1994) *Am. J. Physiol.* 267: R527-R535, Levin *et al.* (1997) *Am. J. Physiol.* 273: R725-R730. Se obtuvieron ratas con DIO machos de Charles River Laboratories, Inc. (Wilmington, MA). Se alojó individualmente a las ratas en jaulas de caja de zapatos a 22°C en un ciclo de 12/12 horas de luz/oscuridad. Se mantuvo a las ratas a voluntad bajo una dieta moderadamente alta en grasas (32% de kilocalorías de grasa; dietas de investigación D1226B) por 6 a 7 semanas antes del tratamiento con el fármaco. Al final del periodo de engorde (previo a la administración del fármaco), los animales alcanzan típicamente un peso corporal medio de aproximadamente 500 g.

Se dividió a los animales con DIO en cuatro grupos de tratamiento. A cada grupo se le implantaron minibombas osmóticas subcutáneas (DURECT Corp., Cupertino, CA) diseñadas para suministrar

vehículo, leptina (500 µg/kg/día), amilina (100 µg/kg/día) o leptina (500 µg/kg/día) + amilina (100 µg/kg/día), por un periodo de 14 días. Como se describe en la presente, la amilina actúa sobre estructuras en el metencéfalo implicadas en la ingestión de alimento o la modulación del peso corporal, y la leptina actúa sobre estructuras en el hipotálamo implicadas en la ingestión de alimento o la modulación del peso corporal. La ingestión de alimento y el peso corporal se registraron diariamente. Se midió la composición del cuerpo antes y después del tratamiento con el fármaco usando RMN (Echo Medical Systems, Houston, TX). Se usó calorimetría indirecta para medir los cambios en el gasto de energía en los días 4, 5 y 6 del tratamiento con el fármaco (Oxymax; Columbus Instruments, Columbus, OH). Todos los datos se representan como media ± SEM. Se usaron análisis de variancia (ANOVA) y pruebas post-hoc para poner a prueba la diferencia entre los grupos. Un valor p menor de 0.05 se consideró como significativo. Se realizaron análisis estadístico y representación gráfica usando PRISM® 4 para Windows (Software GraphPad, Inc., San Diego, CA). En algunos de los primeros estudios, se usó SYSTAT® para Windows (Software Systat, Inc., Point Richmond CA) para el análisis.

Las figuras 1 y 2 muestran los efectos de la amilina y leptina sobre la ingestión de alimento acumulativa y los cambios totales en peso corporal después de 14 días de administración del fármaco. De interés particular es que (1) la leptina, el agente que actúa en el cerebro anterior, fue ineficaz en este modelo de obesidad (sin efecto sobre la ingestión de alimento

o el peso corporal), y (2) las ratas tratadas con la combinación de amilina y leptina consumieron significativamente menos alimento y perdieron significativamente más peso respecto a las ratas tratadas con vehículo o amilina o leptina solos ($p<0.05$; letras diferentes indican que los grupos difirieron significativamente de algún otro).

Se observaron efectos similares sobre la composición del cuerpo. La figura 3 describe los cambios en la grasa corporal producidos por los tratamientos, y la figura 4 describe los cambios en las proteínas del cuerpo producidos por los tratamientos. La pérdida de grasa en los animales tratados con la combinación de amilina + leptina fue significativamente mayor que la de los animales tratados con el agente o vehículo individual ($p<0.05$). Estos cambios en la grasa corporal no fueron acompañados por disminuciones significativas en el tejido magro ($p>0.05$; figura 4).

La figura 5 describe los cambios en el gasto de energía durante el ciclo de oscuridad de los grupos de tratamiento. Mientras que la reducción inducida por el fármaco (o dieta) en la ingestión de alimento y el peso corporal va acompañada con frecuencia por un retardo en el índice metabólico (calor, kcal/h/kg), las ratas tratadas con la combinación de leptina y amilina tuvieron un índice metabólico significativamente mayor durante el ciclo de oscuridad respecto a los otros grupos ($p<0.05$). De esta manera, simultáneamente la determinación de los centros de la alimentación del metencéfalo y cerebro anterior como blanco con la combinación de amilina + leptina, resultó en una reducción significativa y sostenida en la ingestión de alimento, peso corporal y

grasa corporal, mientras que aumentó el índice metabólico. Además, las reducciones en peso corporal y grasa corporal no fueron acompañadas por una reducción en la masa de tejido magro.

EJEMPLO 2

Se llevó a cabo otra serie de experimentos para explorar más los efectos sinérgicos de la combinación de amilina y leptina sobre los cambios en peso corporal y composición del cuerpo. Para estos estudios, se obtuvieron ratas endogámicas con DIO (Levin) de Charles Rivers Labs. Estas ratas fueron desarrolladas por Barry Levin de una línea de ratas Crl:CD®(SD)BR que están propensas a volverse obesas bajo una dieta relativamente alta en grasas y energía. Se alojó individualmente a las mismas en jaulas de caja de zapatos a 22°C en un ciclo de 12/12 horas de luz/oscuridad. Se mantuvo a las ratas a voluntad bajo una dieta moderadamente alta en grasas (32% de kilocalorías de grasa; dietas de investigación D1226B) por aproximadamente 6 semanas antes del tratamiento con el fármaco y a lo largo del experimento, salvo controles con alimentación igualada (PF). Se restringió a las ratas con PF a la ingestión del grupo tratado con amilina. Antes de la administración del fármaco, las ratas habían alcanzado típicamente un peso corporal medio de 500 g.

Se dividió a los animales en grupos de tratamiento contra-balanceados para peso corporal, y se implantaron en los mismos minibombas

osmóticas subcutáneas (Durect Corp., Cupertino, CA). En cada rata se implantaron dos minibombas que contenían fármaco o el vehículo adecuado. Se disolvió amilina de rata (AC0128; lote #28) en DMSO a 50% en agua estéril, y se disolvió leptina de murino (Peprotech, # de catálogo 450-31) en agua estéril. Las bombas se diseñaron para suministrar vehículo, amilina a 100 µg/kg/día o leptina de murino a 500 µg/kg/día, por un periodo de 14 días.

En cada grupo se implantaron minibombas osmóticas subcutáneas (DURECT Corp., Cupertino, CA) diseñadas para suministrar vehículo, leptina (500 µg/kg/día), amilina (100 µg/kg/día) o leptina (500 µg/kg/día) + amilina (100 µg/kg/día), por un periodo de 14 días. Se registraron diariamente el peso corporal y la ingestión de alimento. Se midió la composición del cuerpo antes y después del tratamiento con el fármaco usando RMN (Echo Medical Systems, Houston, TX). Para las mediciones de la composición del cuerpo, se puso brevemente a las ratas (~1 minuto) en un tubo de plexiglás bien ventilado que se insertó entonces en una máquina de RMN especializada para roedores. Se exploró a las ratas antes de la implantación de las bombas y en el día final del experimento. Esto permitió el cálculo de los cambios en gramos reales de grasa y tejido magro seco (por ejemplo, gramos de grasa corporal después del tratamiento - gramos de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en gramos de grasa corporal), y los cambios en el % de composición del cuerpo para grasa y tejido magro seco (por ejemplo, % de grasa corporal después del tratamiento - % de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en el % de grasa corporal).

La gráfica en la figura 6A describe los cambios corregidos para vehículo en el por ciento de peso corporal de los grupos de tratamiento durante las dos semanas de tratamiento. En este experimento, la administración de leptina resultó en una disminución general de 2% en peso corporal, y la administración de amilina resultó en una disminución general de 6% en peso corporal. Notablemente, el por ciento de disminución en peso corporal en respuesta a la administración de una combinación de amilina y leptina fue de aproximadamente 12%, un efecto mayor que el efecto combinado de los agentes individuales administrados solos. Por consiguiente, la amilina y la leptina actuaron sinérgicamente para reducir el peso corporal. Las figuras 6B y 6C describen los cambios en grasa corporal y los cambios en proteínas del cuerpo, respectivamente, producidos después de las dos semanas de tratamiento. De nuevo, la reducción en grasa corporal como resultado de la combinación de agentes, es mayor que la reducción combinada en grasa corporal como resultado de los agentes individuales. Estos cambios en grasa corporal no fueron acompañados por decrementos en proteínas del cuerpo, sino más bien por una ganancia en el por ciento de proteínas. Estos resultados apoyan un efecto metabólico de la combinación de agentes, así como un efecto de reducción de peso.

La amilina es conocida por tener un efecto anoréxico en un receptor. Para examinar el efecto de la amilina + leptina en el contexto de un efecto anoréxico de la amilina, se realizó un experimento de alimentación igualada. Se establecieron ratas con DIO y grupos de tratamiento con

fármaco como se describió anteriormente. Las ratas con DIO en los grupos de tratamiento con vehículo, amilina y amilina + leptina tuvieron acceso a alimento a voluntad, mientras que la ingestión en el grupo de tratamiento de leptina y con alimentación igualada fue restringida a la cantidad consumida por el grupo tratado con amilina. Se registró diariamente el peso corporal durante las 2 semanas de tratamiento. Como se muestra en la figura 7, el grupo de tratamiento con amilina y el grupo de tratamiento con leptina y con alimentación igualada, tuvieron una disminución de aproximadamente 6% en peso corporal respecto al control de vehículo. Este resultado es consistente con el resultado previo de la leptina que tiene poco o ningún efecto sobre el peso corporal en animales con DIO. La combinación de amilina + leptina resulta en una disminución de aproximadamente 12% en peso corporal respecto al control de vehículo. Por consiguiente, el experimento de alimentación igualada demuestra que la combinación de amilina + leptina reduce el peso corporal sobre y arriba del conferido por la restricción calórica.

EJEMPLO 3

Como se discute en la presente, los niveles de leptina en suero en la mayoría de los humanos con obesidad son altos, y se piensa que existe un estado de resistencia a la leptina en estos individuos. Se examinaron los niveles de leptina en plasma y de resistencia a la leptina en ratas normales Harlan Sprague-Dawley (HSD) y en ratas propensas a DIO.

Se dividió a ratas HSD normales y propensas a DIO en tres grupos de tratamiento. En dos grupos se implantaron minibombas osmóticas subcutáneas (DURECT Corp., Cupertino, CA) diseñadas para suministrar vehículo o amilina (100 µg/kg/día), y el tercer grupo recibió alimentación igualada a la cantidad consumida por el grupo tratado con amilina, por un periodo de 14 días. Se determinaron los niveles de leptina en suero por medio de inmunoensayos usando un kit comercial (Linco Research, Inc., St. Charles, MO). Como se muestra en la figura 8, el nivel de leptina en suero en los animales propensos a DIO es aproximadamente tres veces mayor que en los animales HSD normales. De esta manera, las ratas propensas a DIO son hiper-leptinémicas. El tratamiento con amilina y la restricción calórica a la cantidad de alimento consumido por los animales tratados con amilina, redujeron significativamente los niveles de leptina en plasma en los animales propensos a DIO y los animales normales.

Se dividió a ratas HSD magras normales en dos grupos de tratamiento. En cada grupo se implantaron minibombas osmóticas subcutáneas (DURECT Corp., Cupertino, CA) diseñadas para suministrar vehículo o leptina (500 µg/kg/día) por un periodo de 14 días, y se registró semanalmente el peso corporal. Como se muestra en la figura 9, la dosis ineficaz de leptina (500 mg/kg/día) en animales propensos a DIO, indujo una reducción significativa y sostenida en peso corporal en las ratas HSD normales. Los animales propensos a DIO descritos en la presente parecen ser resistentes al efecto de reducción de peso de la leptina.

EJEMPLO 4

Para demostrar los efectos de la combinación de amilina y un inhibidor de recaptación serotonérgico/noradrenérgico sobre los cambios en peso corporal y composición del cuerpo, se engordó a ratas con DIO machos, y se dividió a las mismas en cuatro grupos de tratamiento, como se describió en el ejemplo 2. Se disolvió amilina de rata en DMSO a 50% en agua estéril, y se disolvió sibutramina en agua estéril. En cada grupo se implantaron minibombas osmóticas subcutáneas diseñadas para suministrar vehículo, sibutramina (3 mg/kg/día) o amilina (100 µg/kg/día), por un periodo de 14 días. Se registraron diariamente el peso corporal y la ingestión de alimento. Se midió la composición del cuerpo antes y después del tratamiento con el fármaco usando RMN (Echo Medical Systems, Houston, TX). Para las mediciones de la composición del cuerpo, se puso brevemente a las ratas (~1 minuto) en un tubo de plexiglás bien ventilado que se insertó entonces en una máquina de RMN especializada para roedores. Se exploró a las ratas antes de la implantación de las bombas y en el día final del experimento. Esto permitió el cálculo de los cambios en gramos reales de grasa y tejido magro seco (por ejemplo, gramos de grasa corporal después del tratamiento - gramos de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en gramos de grasa corporal), y los cambios en el % de composición del cuerpo para grasa y tejido magro seco (por ejemplo, % de grasa corporal después del tratamiento - % de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en el %

de grasa corporal).

La gráfica en la figura 10A describe los cambios corregidos para vehículo en el por ciento de peso corporal de los grupos de tratamiento durante las dos semanas de tratamiento. La administración de sibutramina sola y la administración de amilina sola resultaron en una disminución de aproximadamente 6% en peso corporal. El por ciento de disminución en peso corporal en respuesta a la administración de una combinación de amilina y sibutramina fue de aproximadamente 12%. Las figuras 10B y 10C describen los cambios de grasa corporal y los cambios de proteínas del cuerpo, respectivamente, producidos después de las dos semanas de tratamiento. La pérdida de masa grasa fue evidente con el tratamiento de amilina sola o sibutramina sola, y se obtuvo un efecto sinérgico cuando se administraron amilina y sibutramina en combinación (figura 10B). La administración de amilina sola resultó en un incremento en masa magra (proteínas). La masa magra (proteínas) se mantuvo relativamente sin cambios cuando se administró sibutramina sola o en combinación con amilina (figura 10C). Estos resultados apoyan un efecto metabólico de la combinación de agentes, así como un efecto de reducción de peso.

La combinación de amilina y el agonista catecolaminérgico, fentermina, se puso también a prueba para los efectos sobre los cambios en peso corporal y composición del cuerpo. La fentermina es referida clásicamente como un agonista catecolaminérgico, ya que realmente altera los receptores de NA/5-HT. Se engordó a ratas con DIO machos, y se dividió

a las mismas en cuatro grupos de tratamiento, como se describió anteriormente. En cada grupo se implantaron minibombas osmóticas subcutáneas, o se insertó en el mismo una cebadura oral, diseñada para suministrar vehículo, fentermina (10 mg/kg/día), amilina (100 µg/kg/día) o fentermina (10 mg/kg/día) + amilina (100 µg/kg/día), por un periodo de 14 días. La minibomba contenía vehículo (DMSO a 50% en agua) o amilina, mientras que la cebadura oral administró agua estéril o fentermina. Se registró diariamente el peso corporal y se midió la composición del cuerpo antes y después del tratamiento con el fármaco usando RMN.

La gráfica en la figura 11A describe los cambios corregidos para vehículo en el por ciento de peso corporal de los grupos de tratamiento durante las dos semanas de tratamiento. La administración de fentermina sola resultó en una disminución de aproximadamente 5% en peso corporal, y la administración de amilina sola resultó en una disminución de aproximadamente 7% en peso corporal. El por ciento de disminución en peso corporal en respuesta a la administración de una combinación de amilina y fentermina fue de aproximadamente 12%. Las figuras 11B y 11C describen los cambios en grasa corporal y los cambios en proteínas del cuerpo, respectivamente, producidos después de las dos semanas de tratamiento. Una cantidad modesta de pérdida de masa grasa fue evidente con el tratamiento con fentermina sola, y una mayor cantidad de pérdida de masa grasa fue evidente con el tratamiento con amilina sola. Cuando la amilina y fentermina se administraron en combinación, se obtuvo un efecto sinérgico

(figura 11B). La masa magra (proteínas) se mantuvo sin cambios o tendió a perderse cuando se administró fentermina sola. La administración de amilina sola preservó la masa magra (proteínas), y la combinación de amilina y fentermina tendió a tener el incremento más grande en masa magra (proteínas), incluso mientras los animales sufrieron una pérdida de aproximadamente 12% en peso corporal (figura 11C). Estos resultados apoyan un efecto metabólico de la combinación de agentes, así como un efecto de reducción de peso.

EJEMPLO 5

Para demostrar los efectos de la combinación de amilina y un antagonista de CB-1 sobre los cambios en peso corporal y composición del cuerpo, se obtuvieron ratas endogámicas con DIO (Levin) de Charles Rivers Labs. Estas ratas fueron desarrolladas por Barry Levin de una línea de ratas Crl:CD®(SD)BR que están propensas a volverse obesas bajo una dieta relativamente alta en grasas y energía. Se alojó individualmente a las mismas en jaulas de caja de zapatos a 22°C en un ciclo de 12/12 horas de luz/oscuridad. Se mantuvo a las ratas a voluntad bajo una dieta moderadamente alta en grasas (32% de kilocalorías de grasa; dietas de investigación D1226B) por aproximadamente 6 semanas antes del tratamiento con el fármaco y a lo largo del experimento. Antes de la administración del fármaco, las ratas habían alcanzado típicamente un peso corporal medio de

500 g. Las ratas fueron habituadas a cebadura oral por una semana antes del tratamiento. Se administró rimonabant a una escala de dosis (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10 mg/kg/día) por cebadura oral. Se administró amilina (disuelta en DMSO a 50% en agua estéril) o vehículo usando una minibomba (100 µg/kg/día). Se suministró siempre el rimonabant poco antes de que se apagaran las luces. Se midieron la ingestión de alimento y el peso corporal a 1 y 2 semanas post-tratamiento. Se midió la composición del cuerpo antes y después del tratamiento con el fármaco usando RMN (Echo Medical Systems, Houston, TX). Para las mediciones de la composición del cuerpo, se puso brevemente a las ratas (~1 minuto) en un tubo de plexiglás bien ventilado que se insertó entonces en una máquina de RMN especializada para roedores. Se exploró a las ratas antes de la implantación de las bombas y en el día final del experimento. Esto permitió el cálculo de los cambios en gramos reales de grasa y tejido magro seco (por ejemplo, gramos de grasa corporal después del tratamiento - gramos de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en gramos de grasa corporal), y los cambios en el % de composición del cuerpo para grasa y tejido magro seco (por ejemplo, % de grasa corporal después del tratamiento - % de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en el % de grasa corporal).

La gráfica en la figura 12A describe los cambios corregidos para vehículo en el por ciento de peso corporal de los grupos de tratamiento durante las dos semanas de tratamiento. La administración de rimonabant solo resultó en una disminución de aproximadamente 4% en peso corporal, y

la administración de amilina sola resultó en una disminución de aproximadamente 6% en peso corporal. El por ciento de disminución en peso corporal en respuesta a la administración de una combinación de amilina y rimonabant fue de aproximadamente 11%. Las figuras 12B y 12C describen los cambios en grasa corporal y los cambios en proteínas del cuerpo, respectivamente, producidos después de las dos semanas de tratamiento. Fue evidente la pérdida de masa grasa con el tratamiento de amilina sola o rimonabant solo, y se obtuvo un efecto sinérgico cuando se administraron amilina y rimonabant en combinación (figura 12B). La administración de amilina sola, rimonabant solo y amilina + rimonabant en combinación, resultó en un incremento relativamente equivalente en masa magra (proteínas) (figura 12C). Estos resultados apoyan un efecto metabólico de la combinación de agentes, así como un efecto de reducción de peso.

En otra prueba, el antagonista de CB-1 rimonabant (AC163720) se administró en combinación con amilina. Las ratas propensas a DIO se mantuvieron a voluntad bajo una dieta moderadamente alta en grasa (32% de kilocalorías de grasa; dietas de investigación D1226B), por 6 semanas antes del tratamiento con el fármaco. Al final del periodo de engorde, tenían típicamente un peso corporal medio de 500 g. Se dividió entonces a las ratas en grupos de tratamiento, se les implantó una minibomba subcutánea (Durect Corp), y se les insertó en las mismas una cebadura oral. La minibomba contenía vehículo (DMSO a 50% en agua) o amilina (100 µg/kg/día), mientras que la cebadura oral administró agua estéril o una escala de dosis de

rimonabant (AC163720) (0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10.0 mg/kg/día). El cambio en peso corporal después de 2 semanas se describe en la figura 13, y dos de estas combinaciones (encerradas en un círculo) se resaltan en las figuras 14A y 14B en más detalle.

EJEMPLO 6

Para demostrar los efectos de la combinación de amilina y un análogo de exendina, ^{14}Leu- exendina 4: His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Leu Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe He Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser (SEQ ID NO: 190), sobre los cambios en peso corporal y composición del cuerpo, se engordó a ratas con DIO machos y se dividió a las mismas en cuatro grupos de tratamiento, como se describió anteriormente. Antes de la administración del fármaco, las ratas habían alcanzado típicamente un peso corporal medio de 500 g. Se administró el análogo de exendina 4 por minibomba a una escala de dosis (0.3, 1, 3, 10, 30 µg/kg/día). Se administró amilina (disuelta en DMSO a 50% en agua) o vehículo por minibomba (100 µg/kg/día). Se registraron diariamente el peso corporal y la ingestión de alimento. Se midió la composición del cuerpo antes y después del tratamiento con el fármaco usando RMN (Echo Medical Systems, Houston, TX). Para las mediciones de la composición del cuerpo, se puso brevemente a las ratas (~1 minuto) en un tubo de plexiglás bien ventilado que se insertó entonces en una máquina de

RMN especializada para roedores. Se exploró a las ratas antes de la implantación de las bombas y en el día final del experimento. Esto permitió el cálculo de los cambios en gramos reales de grasa y tejido magro seco (por ejemplo, gramos de grasa corporal después del tratamiento - gramos de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en gramos de grasa corporal), y los cambios en el % de composición del cuerpo para grasa y tejido magro seco (por ejemplo, % de grasa corporal después del tratamiento - % de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en el % de grasa corporal).

La gráfica en la figura 15A describe los cambios corregidos para vehículo en el por ciento de peso corporal de los grupos de tratamiento durante las dos semanas de tratamiento. La administración del análogo de exendina 4 solo y la administración de amilina sola, resultó en cada caso en una disminución de aproximadamente 6% en peso corporal. El por ciento de disminución en peso corporal en respuesta a la administración de una combinación de amilina y análogo de exendina 4, fue de aproximadamente 12%. Las figuras 15B y 15C describen los cambios en grasa corporal y los cambios en proteínas del cuerpo, respectivamente, producidos después de las dos semanas de tratamiento. La pérdida de masa grasa fue evidente con el tratamiento de análogo de exendina 4 solo. La administración de amilina sola y amilina + análogo de exendina 4 en combinación, resultó en una disminución relativamente equivalente en masa grasa (figura 15B). La administración de amilina sola, análogo de exendina 4 solo y amilina + AC3174 en combinación, resultó en un incremento relativamente equivalente en masa magra

(proteínas) (figura 15C). Estos resultados apoyan un efecto metabólico de la combinación de agentes, así como un efecto de reducción de peso.

EJEMPLO 7

Para demostrar los efectos de la combinación de amilina y agonistas de PPY sobre los cambios en peso corporal y composición del cuerpo, se engordó a ratas con DIO machos y se dividió a las mismas en cuatro grupos de tratamiento, como se describió anteriormente. En cada grupo se implantaron minibombas osmóticas subcutáneas diseñadas para suministrar vehículo, PYY(3-36) (1000 µg/kg/día), amilina (100 µg/kg/día) o PYY(3-36) (1000 µg/kg/día) + amilina (100 µg/kg/día), por un periodo de 14 días. Se administró PYY(3-36) por minibomba a una escala de dosis (100, 200, 400, 800, 1000 µg/kg/día). Se administró por minibomba amilina 100 µg/kg/día (disuelta en DMSO a 50% en agua estéril), PYY(3-36) (disuelta en DMSO a 50% en agua estéril) o vehículo. Se registraron diariamente el peso corporal y la ingestión de alimento. Se midió la composición del cuerpo antes y después del tratamiento con el fármaco usando RMN (Echo Medical Systems, Houston, TX). Para las mediciones de la composición del cuerpo, se puso brevemente a las ratas (~1 minuto) en un tubo de plexiglás bien ventilado que se insertó entonces en una máquina de RMN especializada para roedores. Se exploró a las ratas antes de la implantación de las bombas y en el día final del experimento. Esto permitió el cálculo de los cambios en

gramos reales de grasa y tejido magro seco (por ejemplo, gramos de grasa corporal después del tratamiento - gramos de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en gramos de grasa corporal), y los cambios en el % de composición del cuerpo para grasa y tejido magro seco (por ejemplo, % de grasa corporal después del tratamiento - % de grasa corporal en el valor de referencia = cambio en el % de grasa corporal).

La gráfica en la figura 16A describe los cambios corregidos para vehículo en el por ciento de peso corporal de los grupos de tratamiento durante las dos semanas de tratamiento. La administración de PYY(3-36) solo resultó en una disminución de aproximadamente 9% en peso corporal, y la administración de amilina sola resultó en una disminución de aproximadamente 7% en peso corporal. El por ciento de disminución en peso corporal en respuesta a la administración de una combinación de amilina y PYY(3-36) fue de aproximadamente 15%. Las figuras 16B y 16C describen los cambios en grasa corporal y los cambios en proteínas del cuerpo, respectivamente, producidos después de las dos semanas de tratamiento. El aumento de la cantidad de pérdida de masa grasa fue evidente con el tratamiento de PYY(3-36) solo, amilina sola y amilina + PYY(3-36) en combinación (figura 16B). La administración de amilina sola y amilina + PYY(3-36) en combinación resultó en un incremento en masa magra (proteínas) (figura 16C). Estos resultados apoyan un efecto metabólico de la combinación de agentes, así como un efecto de reducción de peso.

EJEMPLO 8

Para evaluar, entre otras cosas, la seguridad, aceptabilidad y efecto de la combinación de un agonista de amilina (pramlintida) y una leptina (metreleptina) sobre los cambios en peso corporal, se llevó a cabo un estudio de centros múltiples, controlado con fármaco activo, de doble ciego y aleatorizado de 24 semanas, bajo protocolos aprobados por la USFDA. Objetivos secundarios del estudio, fueron la determinación de la farmacocinética de la pramlintida y leptina, la circunferencia de la cintura, la velocidad de cambio en peso corporal y los resultados reportados en los pacientes incluyendo, por ejemplo, sin limitación, percepción de bienestar relacionado con el cambio de peso y el humor. En el estudio se reclutaron sujetos con sobrepeso y obesos con BMI definido (27 a 35 mg/m^2), con estadística de reclutamiento como se muestra en el cuadro 2. Al final del estudio de 24 semanas, el tratamiento de combinación de pramlintida/metreleptina redujo el peso corporal en promedio 12.7%, significativamente más que el tratamiento con pramlintida sola (8.4%, $p<0.001$). Los sujetos tratados con pramlintida/metreleptina perdieron un promedio de 11.34 kilogramos a partir del inicio del estudio de 24 semanas, en comparación con un promedio de 7.71 kilogramos para los sujetos tratados con pramlintida sola. Además, los sujetos que recibieron pramlintida/metreleptina tuvieron pérdida de peso continua hasta el final del estudio, en comparación con los tratados con pramlintida sola, cuyo peso se

había estabilizado hacia el final del estudio de 24 semanas. La demografía de la población de sujetos se provee en el cuadro 3.

CUADRO 2

Disposición de los sujetos del estudio de 24 semanas

	Leptina	Pramlintida	Leptina + pramlintida	No aleatorizados
Reclutados	27	56	56	38
Estudio completado	19	37	38	0
Evaluables a la semana 16	19	38	36	0
Retirados antes de la terminación (%)	29.6	33.9	32.1	100.0

CUADRO 3

Demografía de los sujetos para el estudio de 24 semanas

Reclutados (N=177)	Leptina	Pramlintida	Leptina + pramlintida	No aleatorizados
Reclutados (n)	27	56	56	38
Sexo (% de mujeres)	63	63	63	63
Raza (C/B/A/H/O, %)	82/19/0/0/0	82/13/0/4/2	88/5/4/4/0	61/24/8/8/0
Edad (años)	40.5 ± 8.1	38.3 ± 9.1	38.5 ± 8.4	37.9 ± 7.5
Estatura (cm)	171 ± 10	170 ± 9	171 ± 9	170 ± 12
Peso (kg)	93.8 ± 14.3	91.7 ± 11.1	93.9 ± 12.8	94.5 ± 16.0
BMI (kg/m^2)	32.0 ± 2.1	31.5 ± 2.0	32.0 ± 2.1	32.5 ± 1.9
<30 kg/m^2 (%)	22	21	23	8
Exceso total de peso corporal (kg)	21.0 ± 7.2	19.2 ± 6.3	20.8 ± 6.9	22.4 ± 7.4

En una fase de periodo de entrada inicial, todos los sujetos recibieron instrucciones sobre la dieta y tratamiento con pramlintida a 180 mcg

BID (dos veces al día) por dos semanas, seguido de pramlintida a 360 mcg BID por dos semanas. Los sujetos que completaron el periodo de entrada de 4 semanas y quienes perdieron 2 a 8 por ciento de peso corporal durante este periodo, fueron elegibles para continuar el estudio. El término "reclutados" (cuadro 2), se refiere a los sujetos (N=177) que reciben por lo menos una dosis de pramlintida durante el periodo de entrada. El término "no aleatorizados", se refiere a los sujetos que no continúan en el estudio más allá del periodo de entrada. El término "evaluables", se refiere a los sujetos que completaron los procedimientos de estudio de la visita 9 (semana 16), y cumplieron adecuadamente con el protocolo de estudio.

Después del periodo de entrada de 4 semanas, alrededor de las 20 semanas restantes del estudio, los sujetos fueron aleatorizados a una relación de 2:2:1 para uno de tres grupos con tratamiento BID de 1) pramlintida 360 mcg/metreleptina 5 mg ("leptina+pramlintida"); 2) pramlintida 360 mcg/placebo ("pramlintida"); o 3) metreleptina 5 mg/placebo ("leptina").

Los cambios en la población reclutada durante el periodo de entrada de 4 semanas, se muestran en el cuadro 4.

CUADRO 4

Cambios durante el periodo de entrada para el estudio de 24 semanas

Reclutados (N=177)	Leptina	Pramlintida	Leptina + pramlintida	No aleatorizados
Reclutados (n)	27	56	56	38
Cambio medio en peso corporal (kg)	-3.97	-3.65	-4.01	n/a
% de pérdida de peso durante el periodo de entrada				
<5%	78%	77%	71%	n/a
≥5%	22%	23%	29%	n/a
Concentración de leptina endógena (pg/mL)				
Reclutamiento (semana 4)	28.7 ± 15.8	25.2 ± 13.8	25.7 ± 15.2	28.5 ± 14.7
Valor de referencia (día 1)	22.8 ± 13.8	18.1 ± 12.3	19.5 ± 12.4	n/a

La selección y oportunidad de la dosis fue informada por estudios de farmacocinética, por ejemplo, como se muestra en la figura 17, la cual demuestra la concentración media en plasma de metreleptina y pramlintida administradas a 5 mg BID y 360 mcg BID, respectivamente, con administración dentro de 15 minutos antes del desayuno y la cena.

Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio medio en peso corporal a partir del reclutamiento, se dan en la figura 18. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio medio de mínimos cuadrados en peso corporal a partir del reclutamiento, se dan en la figura 19. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio medio en peso corporal a partir del reclutamiento, se dan en la figura

20. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio medio en peso corporal a partir del valor de referencia, se dan en la figura 21. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio categórico en peso corporal a partir del reclutamiento a la semana 20, se dan en la figura 22. Otra representación de los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio categórico en peso corporal a partir del reclutamiento a la semana 20 se da en la figura 23, en donde se usa estratificación de la pérdida de peso (por ejemplo, ≥5%, 10%, 15%) en paneles separados de la figura. Los resultados de la velocidad de cambio en peso corporal para el índice temprano (0-12 semanas) y el índice tardío (12-20 semanas), se dan en la figura 24. La figura 24 muestra que mientras que los efectos de la reducción de peso de la metreleptina y pramlintida solas en el estudio de 24 semanas se aproximaron a una velocidad tardía de cero, la combinación de metreleptina + pramlintida resultó aún en peso disminuido hacia el final del estudio de 24 semanas. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio absoluto medio en peso corporal a partir del reclutamiento por sexo, se dan en la figura 25. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al porcentaje de cambio medio en peso corporal a partir del reclutamiento por sexo, se dan en la figura 26. El BMI medio para los grupos de mujeres y hombres fue de 28.97 y 27.32, respectivamente. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio absoluto medio en peso corporal a partir del reclutamiento por categoría de BMI, se dan en la figura 27. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al porcentaje de cambio

medio en peso corporal a partir del reclutamiento por categoría de BMI, se dan en la figura 28. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio absoluto medio en peso corporal a partir del reclutamiento por pérdida de peso inicial, se dan en la figura 29. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al porcentaje de cambio medio en peso corporal a partir del reclutamiento por pérdida de peso inicial, se dan en la figura 30. Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al porcentaje de cambio medio en exceso total de peso corporal a partir del reclutamiento, se dan en la figura 31. El término "ITT" se refiere a sujetos aleatorizados quienes recibieron medicación del estudio. El término "LOCF" en el contexto de sujetos aleatorizados quienes recibieron medicación de estudio, se refiere a la "última observación realizada en adelante". Los resultados del estudio de 24 semanas con respecto al cambio medio en circunferencia de la cintura a partir del reclutamiento, se dan en la figura 32 para los sujetos evaluables.

Aunque la descripción anterior describe la presente invención, con ejemplos provistos con el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la presente invención abarca todas las variaciones, adaptaciones o modificaciones usuales que estén dentro del alcance de la invención reclamada. Por lo tanto, no debería considerarse que las descripciones y ejemplos limitan el alcance de la invención, el cual es delineado por las reivindicaciones anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Un método de tratamiento de la obesidad en un sujeto, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina; y en donde el peso corporal del sujeto se reduce por lo menos 10%.

2.- Un método de reducción del peso corporal de un sujeto, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina; y en donde los agentes antiobesidad se administran en cantidades efectivas para reducir por lo menos 10% el peso corporal del sujeto.

3.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado además porque el agente antiobesidad de amilina es un agonista de amilina.

4.- El método de conformidad con la reivindicación 3,

caracterizado además porque el agonista de amilina comprende un análogo de amilina.

5.- El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el análogo de amilina comprende pramlintida.

6.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el agente antiobesidad de leptina es un agonista de leptina.

7.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque el agonista de leptina comprende un análogo de leptina.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el análogo de leptina comprende leptina humana madura.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el análogo de leptina comprende metreleptina.

10.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina y la cantidad efectiva del agente de leptina comprenden una cantidad tal que cuando se administra a dicho sujeto el agente de amilina en combinación con el agente de leptina, se obtiene una pérdida de peso mayor que la pérdida de peso obtenida cuando se administra cualquier agente solo.

11.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque los dos agentes se administran al mismo

tiempo.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque los dos agentes se mezclan entre sí.

13.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 90 microgramos a 400 microgramos, dos veces al día.

14.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 150 microgramos a 375 microgramos, dos veces al día.

15.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 180 microgramos a 360 microgramos, dos veces al día.

16.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 360 microgramos dos veces al día.

17.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 180 microgramos dos veces al día.

18.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 1.0 miligramo a 6.0 miligramos, dos veces al día.

19.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 1.25 miligramos a 5.0 miligramos, dos veces al día.

20.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 2.0 miligramos a 3.0 miligramos, dos veces al día.

21.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 1.25 miligramos dos veces al día.

22.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 2.5 miligramos dos veces al día.

23.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 90 microgramos a 400

microgramos, dos veces al día, y la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina se administra a una dosis de 1.0 miligramos a 6.0 miligramos, dos veces al día.

24.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 180 microgramos a 360 microgramos, dos veces al día; y la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina se administra a una dosis de 1.25 miligramos a 2.5 miligramos, dos veces al día, o de 1.25 miligramos a 5.0 miligramos, dos veces al día.

25.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado además porque los dos agentes se administran al mismo tiempo.

26.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina es una forma farmacéutica seca, y la amilina, análogo de amilina o agonista de amilina es una forma farmacéutica líquida.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la forma farmacéutica seca de leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se reconstituye con la forma farmacéutica líquida de amilina, análogo de amilina o agonista de amilina.

28.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 y 27, caracterizado además porque la forma farmacéutica seca es una forma farmacéutica liofilizada.

29.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizado además porque las formas farmacéuticas de los agentes de amilina y leptina se preparan separadamente pero se envasan juntas.

30.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizado además porque los agentes de amilina y leptina están en cartuchos de cámaras separadas.

31.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, caracterizado además porque los agentes de amilina y leptina están en cámaras separadas de una jeringa con cámaras antes de la reconstitución del agente de leptina.

32.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, que comprende adicionalmente por lo menos un agente antiobesidad seleccionado del grupo que consiste en un antagonista del receptor NPY1, un antagonista del receptor NPY5, un agonista del receptor NPY2, un agonista del receptor NPY4, un CNTF, un agonista/modulador de CNTF, un derivado de CNTF, un antagonista de MCH1R, un antagonista de MCH2R, un agonista de melanocortina 4, un agonista del receptor MC4, un antagonista/agonista inverso del receptor canabinoide (CB-1), un antagonista de grelina, un agonista de 5HT2c, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor del transporte de serotonina, una exendina, un derivado de exendina, un agonista de exendina, un GLP-1, un análogo de GLP-1, un agonista de GLP-1, un inhibidor de DPP-

IV, un antagonista opioide, un antagonista de orexina, un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 5, un antagonista/agonista inverso de histamina 3, topiramato, una CCK, un análogo de CCK, un agonista de CCK, y un PYY(3-36), un análogo de PYY(3-36), y un agonista de PYY(3-36).

33.- El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque el agente antiobesidad adicional es fentermina, rimonabant, sibutramina o topiramato.

34.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, caracterizado además porque se reduce la masa de grasa corporal del sujeto.

35.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado además porque el sujeto tiene por lo menos una condición seleccionada del grupo que consiste en obesidad, un trastorno relacionado con la obesidad, una enfermedad relacionada con la obesidad, sobrepeso, una condición relacionada con la obesidad, diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, lipodistrofia, esteatohepatitis no alcohólica, una enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico y síndrome metabólico.

36.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizado además porque el BMI es mayor de 25.

37.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, caracterizado además porque el BMI es de 25 a 35.

38.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizado además porque el BMI es de 25 a 40.

39.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, caracterizado además porque el BMI es de 25 a 45.

40.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, caracterizado además porque el BMI es de 35 a 45.

41.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, caracterizado además porque el BMI se reduce a menos de 30.

42.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, caracterizado además porque el BMI se reduce a menos de 25.

43.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, caracterizado además porque el BMI se reduce a lo normal.

44.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, caracterizado además porque se logra pérdida de peso en el transcurso de 4 semanas de tratamiento.

45.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, caracterizado además porque se logra pérdida de peso en el transcurso de 8 semanas de tratamiento.

46.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, caracterizado además porque se logra pérdida de

peso en el transcurso de 12 semanas de tratamiento.

47.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizado además porque se logra pérdida de peso en el transcurso de 20 semanas de tratamiento.

48.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, caracterizado además porque se logra pérdida de peso en el transcurso de 24 semanas de tratamiento.

49.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizado además porque el sujeto es un humano.

50.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, caracterizado además porque el sujeto es un humano obeso.

51.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, caracterizado además porque el sujeto es un humano adulto femenino.

52.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 12%.

53.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 15%.

54.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, caracterizado además porque la pérdida de peso se

reduce por lo menos 10% en el transcurso de 8 semanas de tratamiento.

55.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 10% en el transcurso de 12 semanas de tratamiento.

56.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 10% en el transcurso de 20 semanas de tratamiento.

57.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 15% en el transcurso de 40 semanas de tratamiento.

58.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran en el transcurso de dos horas antes de una comida.

59.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran en el transcurso de una hora antes de una comida.

60.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran en el transcurso de 15 minutos antes de una comida.

61.- El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 60, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran antes del desayuno.

62.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran antes de la cena.

63.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 500 pg/ml a 2000 pg/ml.

64.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 750 pg/ml a 1500 pg/ml.

65.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración máxima en el plasma sanguíneo de aproximadamente 1500 pg/ml.

66.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 20 pg/ml a 100 pg/ml.

67.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, caracterizado además porque la cantidad efectiva del

agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 25 pg/ml a 90 pg/ml.

68.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 67, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 25 pg/ml a 90 pg/ml.

69.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 68, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 500 pg/ml a 2000 pg/ml, y la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 20 pg/ml a 100 pg/ml.

70.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 69, caracterizado además porque comprende adicionalmente administrar el agente de amilina o leptina solo para mantener o continuar la reducción del peso corporal.

71.- Un método de reducción del peso corporal de un sujeto, que comprende administrar por lo menos una amilina, un agonista de amilina o un análogo de amilina, en una cantidad y tiempo efectivos para sensibilizar al sujeto en necesidad de lo mismo a la leptina, y después administrar una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina, para reducir el peso corporal del sujeto por lo menos 10%.

72.- Un método de reducción del peso corporal de un sujeto, que comprende administrar por lo menos una amilina, un agonista de amilina o un

análogo de amilina, y una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina, para reducir el peso corporal del sujeto por lo menos 10%, y después administrar cualquiera de una amilina, un agonista de amilina o un análogo de amilina, o una leptina, un derivado de leptina, o un agonista de leptina, solo.

73.- Una composición farmacéutica para usarse en el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72, en donde la composición comprende una cantidad efectiva de un agonista de amilina y una cantidad efectiva de un agonista de leptina.

74.- Una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad, o para efectuar una pérdida de peso en un sujeto en necesidad de lo mismo, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de un agonista de amilina y una cantidad efectiva de un agonista de leptina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73.

75.- Una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad, o para efectuar una pérdida de peso en un sujeto en necesidad de lo mismo, en donde la composición comprende una cantidad efectiva de un agonista de amilina y una cantidad efectiva de un agonista de leptina, y en donde la cantidad efectiva comprende una cantidad tal que, cuando los agentes se administran en combinación a dicho sujeto, se logra una pérdida de peso mayor que la pérdida de peso lograda cuando cualquiera de los agentes se administra solo.

76.- El uso de una composición que comprende un agonista de amilina y un agonista de leptina, en la fabricación de un medicamento para el

tratamiento de la obesidad o para efectuar pérdida de peso, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 75.

5

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describen métodos para el tratamiento de la obesidad o trastornos relacionados con la obesidad; estos métodos incluyen el uso de agentes antiobesidad dirigidos al cerebro anterior, en combinación con agentes antiobesidad dirigidos al cerebro posterior.

REIVINDICACIONES ENMENDADAS

recibidas por la Oficina Internacional el 17 de octubre de 2008

(17.10.2008)

1.- Un método de tratamiento de la obesidad en un sujeto humano, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina; en donde la concentración de leptina en el suero del sujeto es mayor de 10 ng/mL antes de administrar los agentes antiobesidad; y y en donde el peso corporal del sujeto se reduce por lo menos 10%.

2.- Un método de reducción del peso corporal de un sujeto humano, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina; en donde la concentración de leptina en el suero del sujeto es mayor de 10 ng/mL antes de administrar los agentes antiobesidad; y en donde los agentes antiobesidad se administran en cantidades efectivas para reducir por lo menos 10% el peso corporal del sujeto.

3.- El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 o 2, caracterizado además porque el agente antiobesidad de amilina es un agonista de amilina.

4.- El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque el agonista de amilina comprende un análogo de amilina.

5.- El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el análogo de amilina comprende pramlintida.

6.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el agente antiobesidad de leptina es un agonista de leptina.

7.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque el agonista de leptina comprende un análogo de leptina.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el análogo de leptina comprende leptina humana madura.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el análogo de leptina comprende metreleptina.

10.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina y la cantidad efectiva del agente de leptina comprende una cantidad tal que

394

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

PARA REALIZAR EL EXAMEN DE

PATENTABILIDAD

REIVINDICACIONES

1.- Un método de tratamiento de la obesidad en un sujeto humano, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina; en donde la concentración de leptina en el suero del sujeto es mayor de 10 ng/mL antes de administrar los agentes antiobesidad; y y en donde el peso corporal del sujeto se reduce por lo menos 10%.

2.- Un método de reducción del peso corporal de un sujeto humano, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina; en donde la concentración de leptina en el suero del sujeto es mayor de 10 ng/mL antes de administrar los agentes antiobesidad; y en donde los agentes antiobesidad se administran en cantidades efectivas para reducir por lo menos 10% el peso corporal del sujeto.

3.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado además porque el agente antiobesidad de amilina es un agonista de amilina.

4.- El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque el agonista de amilina comprende un análogo de amilina.

5.- El método de conformidad con la reivindicación 4,

caracterizado además porque el análogo de amilina comprende pramlintida.

6.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el agente antiobesidad de leptina es un agonista de leptina.

7.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque el agonista de leptina comprende un análogo de leptina.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el análogo de leptina comprende leptina humana madura.

9.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el análogo de leptina comprende metreleptina.

10.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina y la cantidad efectiva del agente de leptina comprenden una cantidad tal que cuando se administra a dicho sujeto el agente de amilina en combinación con el agente de leptina, se obtiene una pérdida de peso mayor que la pérdida de peso obtenida cuando se administra cualquier agente solo.

11.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque los dos agentes se administran al mismo tiempo.

12.- El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque los dos agentes se mezclan entre sí.

13.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 90 microgramos a 400 microgramos, dos veces al día.

14.- El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 13, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 150 microgramos a 375 microgramos, dos veces al día.

15.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 180 microgramos a 360 microgramos, dos veces al día.

16.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 360 microgramos dos veces al día.

17.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 180 microgramos dos veces al día.

18.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 1.0 miligramo a 6.0 miligramos, dos veces al día.

19.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 1.25 miligramos a 5.0 miligramos, dos veces al día.

20.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 2.0 miligramos a 3.0 miligramos, dos veces al día.

21.- El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 20, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 1.25 miligramos dos veces al día.

22.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina, se administra a una dosis de 2.5 miligramos dos veces al día.

23.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 90 microgramos a 400 microgramos, dos veces al día, y la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina se administra a una dosis de 1.0 miligramos a 6.0 miligramos, dos veces al día.

24.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 180 microgramos a 360 microgramos, dos veces al día; y la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina se administra a una dosis de 1.25 miligramos a 2.5 miligramos, dos veces al día, o de 1.25 miligramos a 5.0 miligramos, dos veces al día.

25.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, caracterizado además porque los dos agentes se administran al mismo tiempo.

26.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizado además porque la leptina, análogo de leptina o agonista de leptina es una forma farmacéutica seca, y la amilina, análogo de amilina o agonista de amilina es una forma farmacéutica líquida.

27.- El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado además porque la forma farmacéutica seca de leptina, análogo

de leptina o agonista de leptina, se reconstituye con la forma farmacéutica líquida de amilina, análogo de amilina o agonista de amilina.

28.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 y 27, caracterizado además porque la forma farmacéutica seca es una forma farmacéutica liofilizada.

29.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizado además porque las formas farmacéuticas de los agentes de amilina y leptina se preparan separadamente pero se envasan juntas.

30.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, caracterizado además porque los agentes de amilina y leptina están en cartuchos de cámaras separadas.

31.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, caracterizado además porque los agentes de amilina y leptina están en cámaras separadas de una jeringa con cámaras antes de la reconstitución del agente de leptina.

32.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, que comprende adicionalmente por lo menos un agente antiobesidad seleccionado del grupo que consiste en un antagonista del receptor NPY1, un antagonista del receptor NPY5, un agonista del receptor NPY2, un agonista del receptor NPY4, un CNTF, un agonista/modulador de CNTF, un derivado de CNTF, un antagonista de MCH1R, un antagonista de MCH2R, un agonista de melanocortina 4, un agonista del receptor MC4, un antagonista/agonista inverso del receptor canabinoide (CB-1), un antagonista de grelina, un agonista de 5HT2c, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor del transporte de serotonina, una exendina, un derivado de exendina, un agonista de exendina, un GLP-1, un análogo de GLP-1, un agonista de GLP-1, un inhibidor de DPP-

IV, un antagonista opioide, un antagonista de orexina, un antagonista del receptor de glutamato metabotrópico de subtipo 5, un antagonista/agonista inverso de histamina 3, topiramato, una CCK, un análogo de CCK, un agonista de CCK, y un PYY(3-36), un análogo de PYY(3-36), y un agonista de PYY(3-36).

33.- El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque el agente antiobesidad adicional es fentermina, rimonabant, sibutramina o topiramato.

34.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, caracterizado además porque se reduce la masa de grasa corporal del sujeto.

35.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, caracterizado además porque el sujeto tiene por lo menos una condición seleccionada del grupo que consiste en obesidad, un trastorno relacionado con la obesidad, una enfermedad relacionada con la obesidad, sobrepeso, una condición relacionada con la obesidad, diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, lipodistrofia, esteatohepatitis no alcohólica, una enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico y síndrome metabólico.

36.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, caracterizado además porque el BMI es mayor de 25.

37.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, caracterizado además porque el BMI es de 25 a 35.

38.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, caracterizado además porque el BMI es de 25 a 40.

39.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, caracterizado además porque el BMI es de 25 a 45.

40.- El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 39, caracterizado además porque el BMI es de 35 a 45.

41.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, caracterizado además porque el BMI se reduce a menos de 30.

42.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, caracterizado además porque el BMI se reduce a menos de 25.

43.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 42, caracterizado además porque el BMI se reduce a lo normal.

44.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 43, caracterizado además porque se logra pérdida de peso en el transcurso de 4 semanas de tratamiento.

45.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 44, caracterizado además porque se logra pérdida de peso en el transcurso de 8 semanas de tratamiento.

46.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45, caracterizado además porque se logra pérdida de peso en el transcurso de 12 semanas de tratamiento.

47.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46, caracterizado además porque se logra pérdida de peso en el transcurso de 20 semanas de tratamiento.

48.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, caracterizado además porque se logra pérdida de peso en el transcurso de 24 semanas de tratamiento.

49.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 48, caracterizado además porque el sujeto es un humano.

50.- El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 49, caracterizado además porque el sujeto es un humano obeso.

51.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 50, caracterizado además porque el sujeto es un humano adulto femenino.

52.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 12%.

53.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 15%.

54.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 53, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 10% en el transcurso de 8 semanas de tratamiento.

55.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 54, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 10% en el transcurso de 12 semanas de tratamiento.

56.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 10% en el transcurso de 20 semanas de tratamiento.

57.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 56, caracterizado además porque la pérdida de peso se reduce por lo menos 15% en el transcurso de 40 semanas de tratamiento.

58.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 57, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran en el transcurso de dos horas antes de una comida.

59.- El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 58, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran en el transcurso de una hora antes de una comida.

60.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 59, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran en el transcurso de 15 minutos antes de una comida.

61.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran antes del desayuno.

62.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 61, caracterizado además porque el agente de amilina y el agente de leptina se administran antes de la cena.

63.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 62, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 500 pg/ml a 2000 pg/ml.

64.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 750 pg/ml a 1500 pg/ml.

65.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 64, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración máxima en el plasma sanguíneo de aproximadamente 1500 pg/ml.

66.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 65, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 20

pg/ml a 100 pg/ml.

67.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 66, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 25 pg/ml a 90 pg/ml.

68.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 67, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 25 pg/ml a 90 pg/ml.

69.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 68, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 500 pg/ml a 2000 pg/ml, y la cantidad efectiva del agente de leptina logra una concentración en el plasma sanguíneo de 20 pg/ml a 100 pg/ml.

70.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 69, caracterizado además porque comprende adicionalmente administrar el agente de amilina o leptina solo para mantener o continuar la reducción del peso corporal.

71.- Un método de reducción del peso corporal de un sujeto, que comprende administrar por lo menos una amilina, un agonista de amilina o un análogo de amilina, en una cantidad y tiempo efectivos para sensibilizar al sujeto en necesidad de lo mismo a la leptina, y después administrar una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina, para reducir el peso corporal del sujeto por lo menos 10%.

72.- Un método de reducción del peso corporal de un sujeto, que comprende administrar por lo menos una amilina, un agonista de amilina o un análogo de amilina, y una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina, para reducir el peso corporal del sujeto por lo menos 10%, y después

administrar cualquiera de una amilina, un agonista de amilina o un análogo de amilina, o una leptina, un derivado de leptina, o un agonista de leptina, solo.

73.- Una composición farmacéutica para usarse en el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72, en donde la composición comprende una cantidad efectiva de un agonista de amilina y una cantidad efectiva de un agonista de leptina.

74.- Una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad, o para efectuar una pérdida de peso en un sujeto en necesidad de lo mismo, en donde dicha composición comprende una cantidad efectiva de un agonista de amilina y una cantidad efectiva de un agonista de leptina de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73.

75.- Una composición farmacéutica para el tratamiento de la obesidad, o para efectuar una pérdida de peso en un sujeto en necesidad de lo mismo, en donde la composición comprende una cantidad efectiva de un agonista de amilina y una cantidad efectiva de un agonista de leptina, y en donde la cantidad efectiva comprende una cantidad tal que, cuando los agentes se administran en combinación a dicho sujeto, se logra una pérdida de peso mayor que la pérdida de peso lograda cuando cualquiera de los agentes se administra solo.

76.- El uso de una composición que comprende un agonista de amilina y un agonista de leptina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la obesidad o para efectuar pérdida de peso, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 75.

Fig. 1

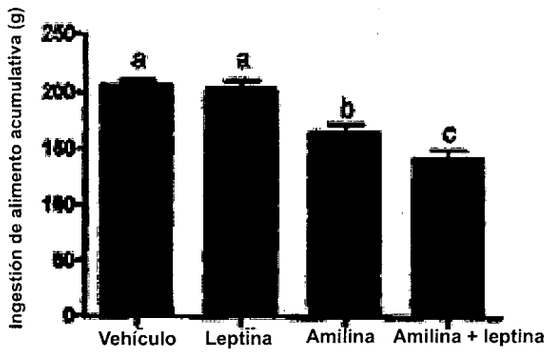


Fig. 2

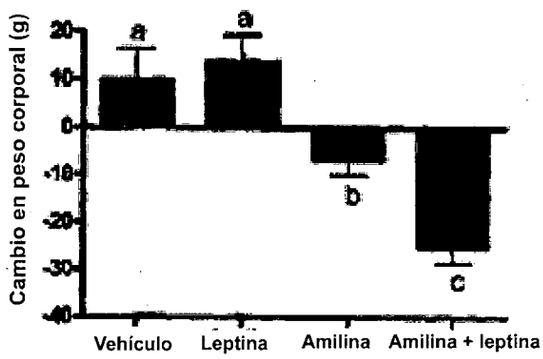


Fig. 3

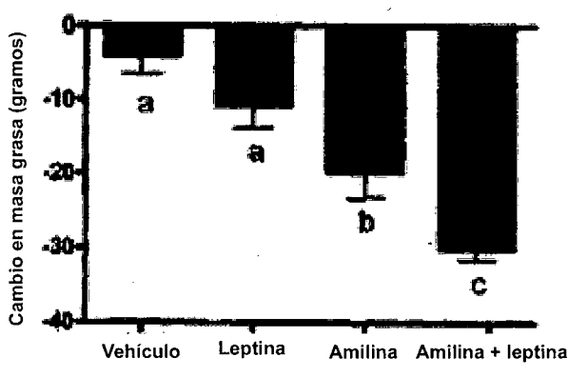


Fig. 4

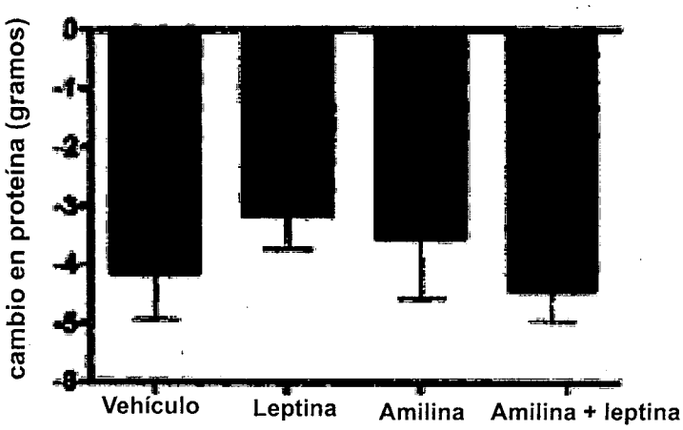

cambio en proteína (gramos)
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
Vehículo
Leptina
Amilina
Amilina + leptina

Fig. 5

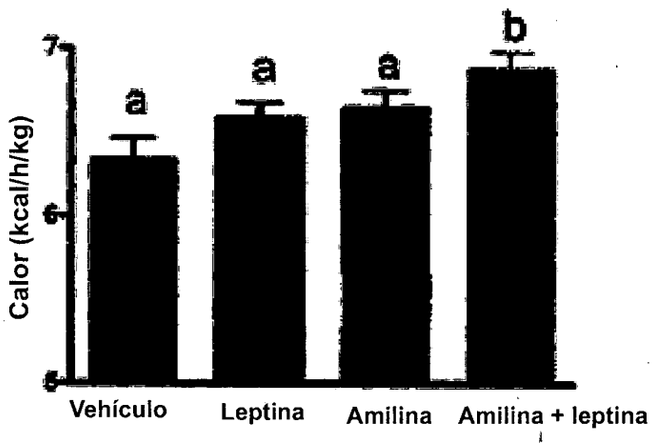

Calor (kcal/h/kg)
7
6
5
a
a
a
b
Vehículo
Leptina
Amilina
Amilina + leptina

Fig. 6A

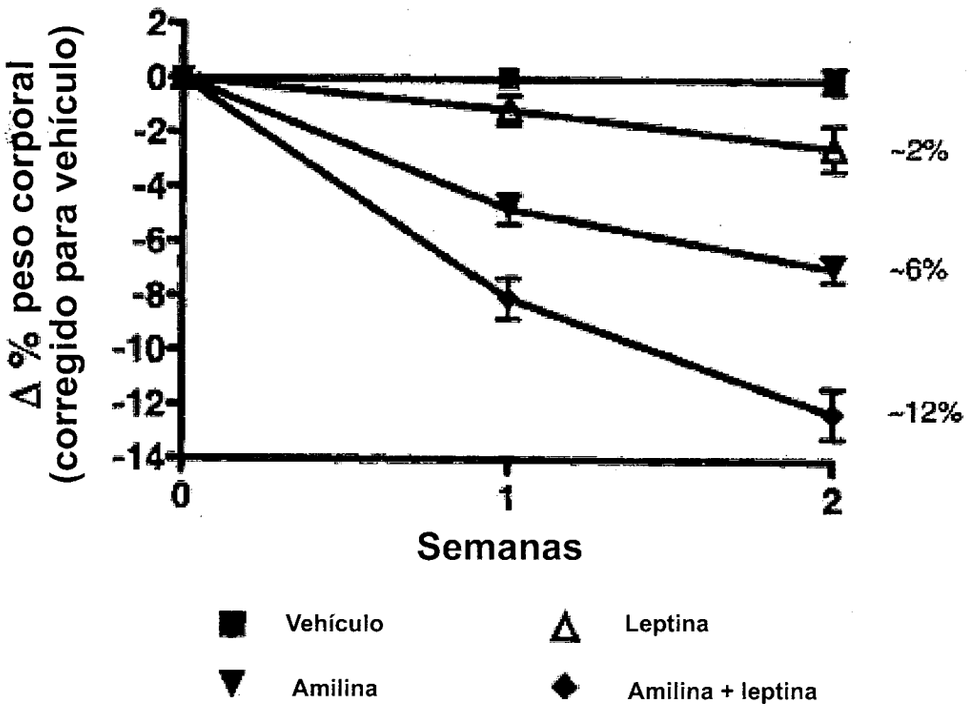


Fig. 6B

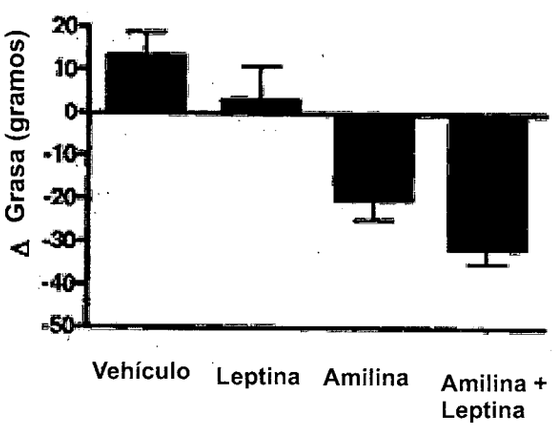


Fig. 6C

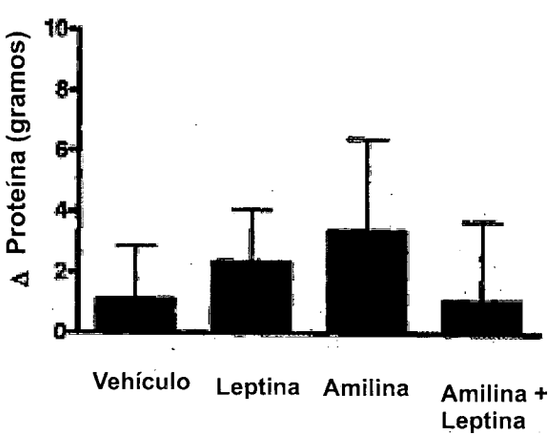


Fig. 7

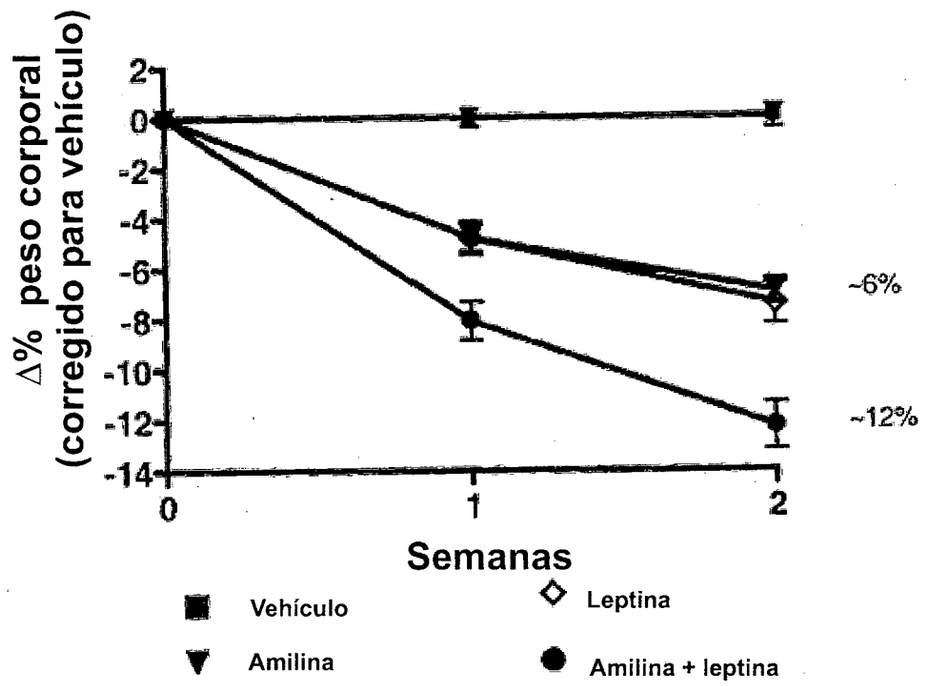

Δ% peso corporal (corregido para vehículo)
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
0
1
2
Semanas
~6%
~12%
Vehículo
Leptina
Amilina
Amilina + leptina

Fig. 8

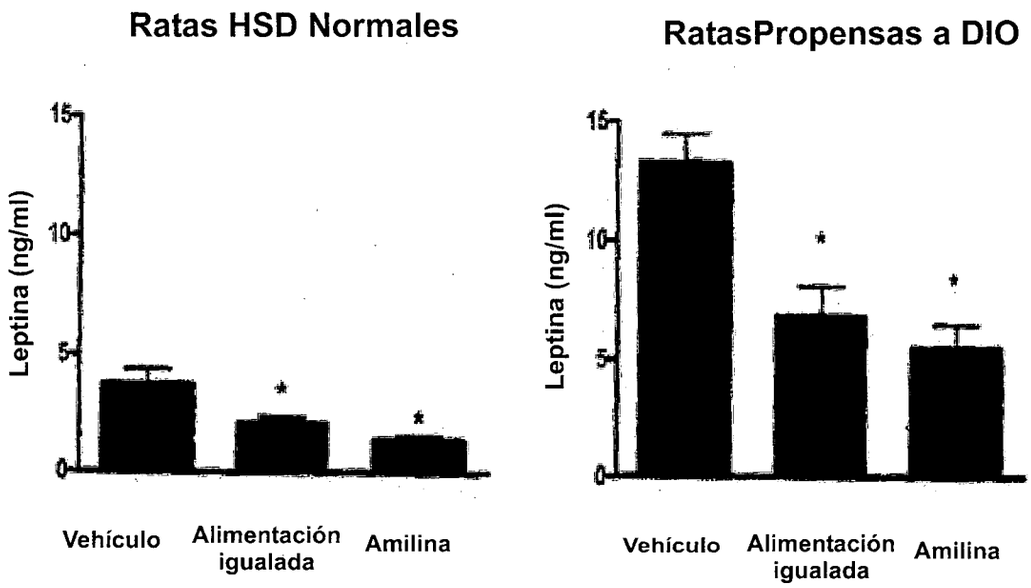
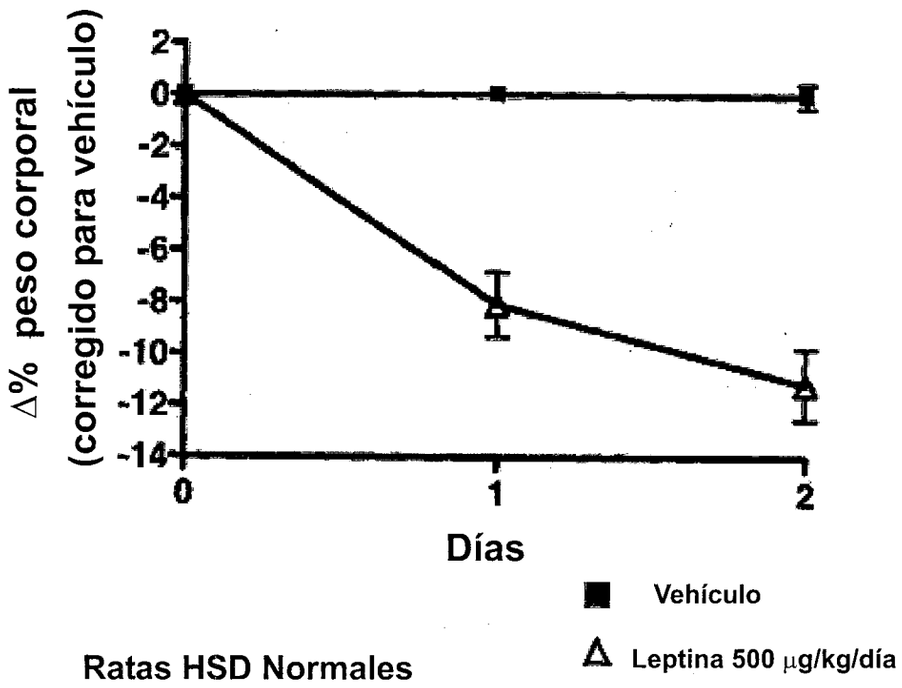
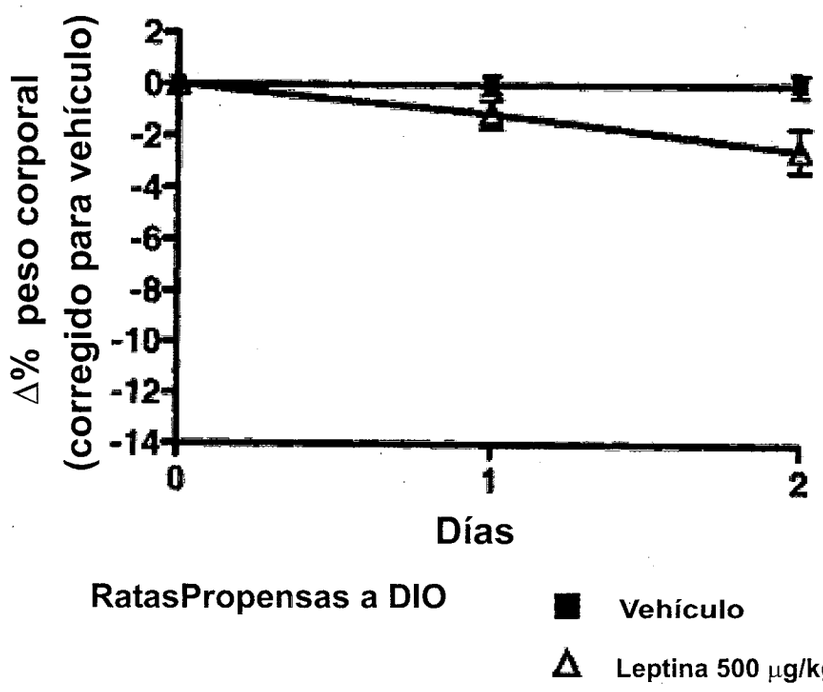

Ratas HSD Normales
RatasPropensas a DIO
Leptina (ng/ml)
15
10
5
0
*
Vehículo
Alimentación igualada
Amilina

Fig. 9A



Ratas HSD Normales

Fig. 9B



RatasPropensas a DIO

Fig. 10B

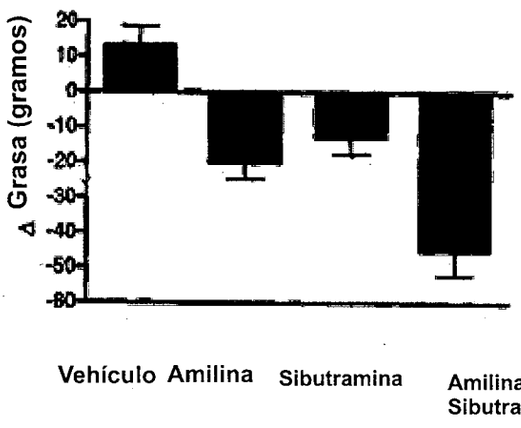


Fig. 10C

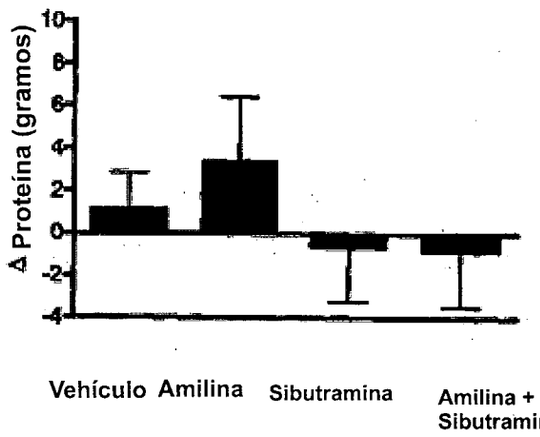


Fig. 11A

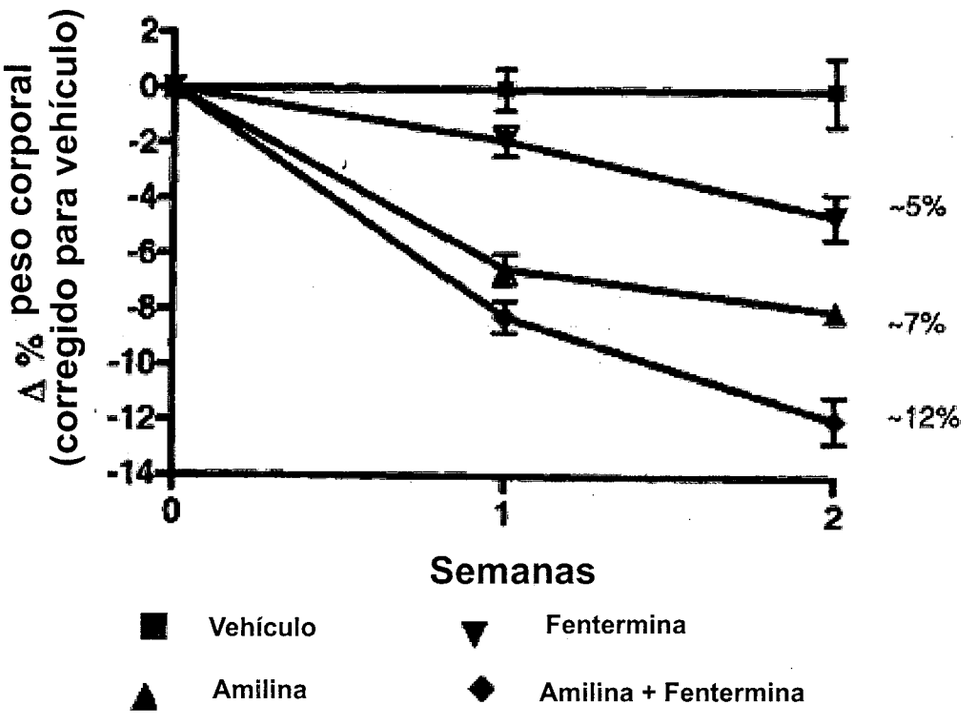


Fig. 11B

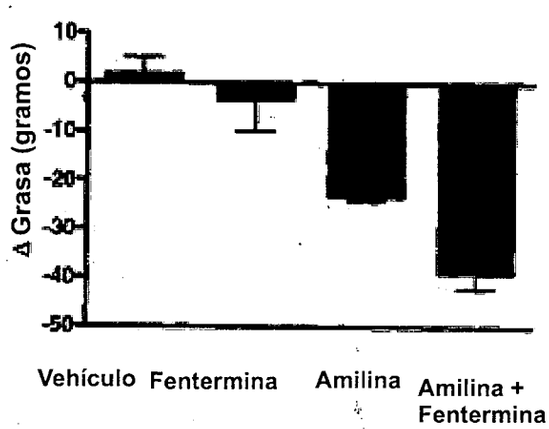


Fig. 11C

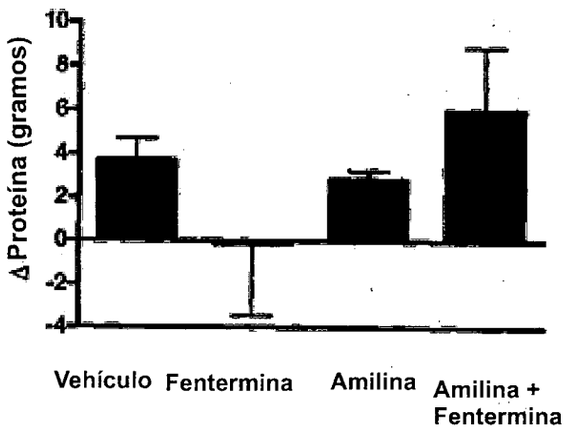


Fig. 12A

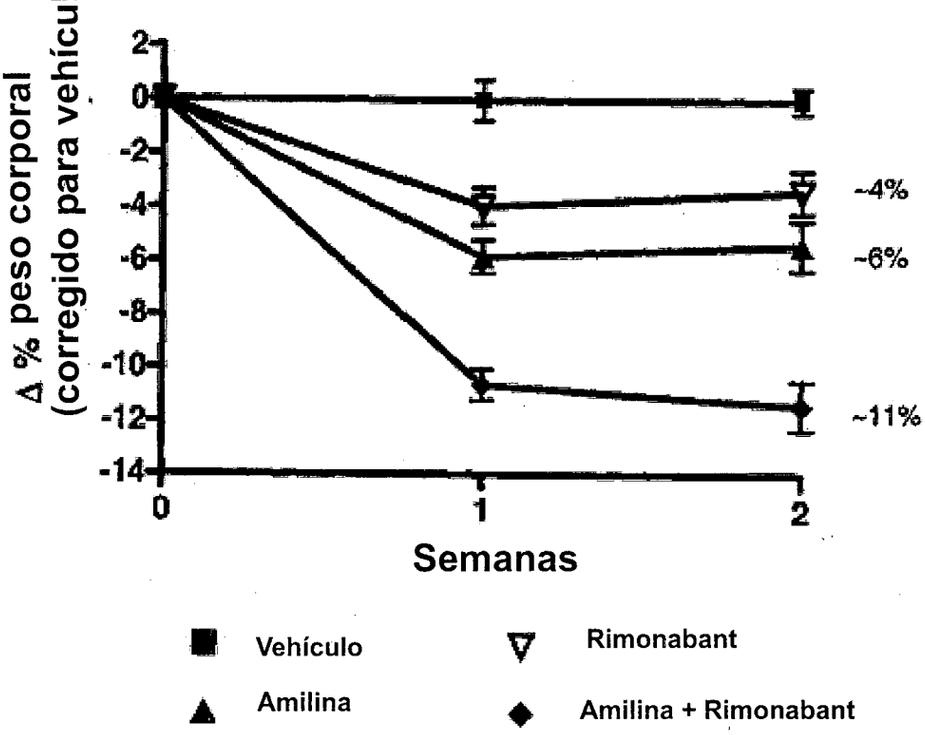


Fig. 12B

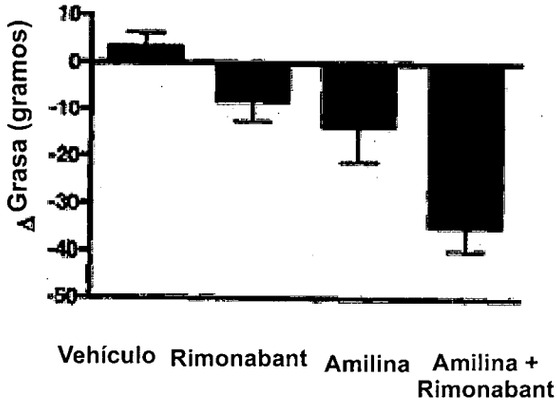


Fig. 12C

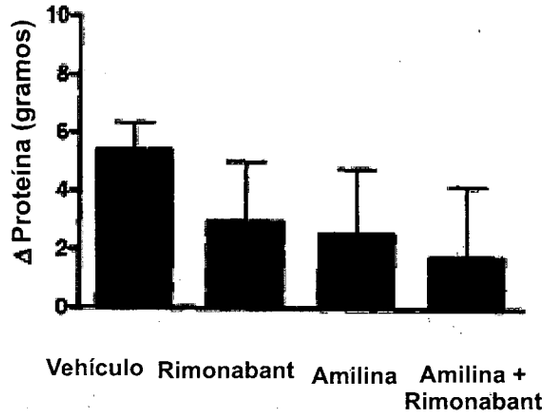


Fig. 13

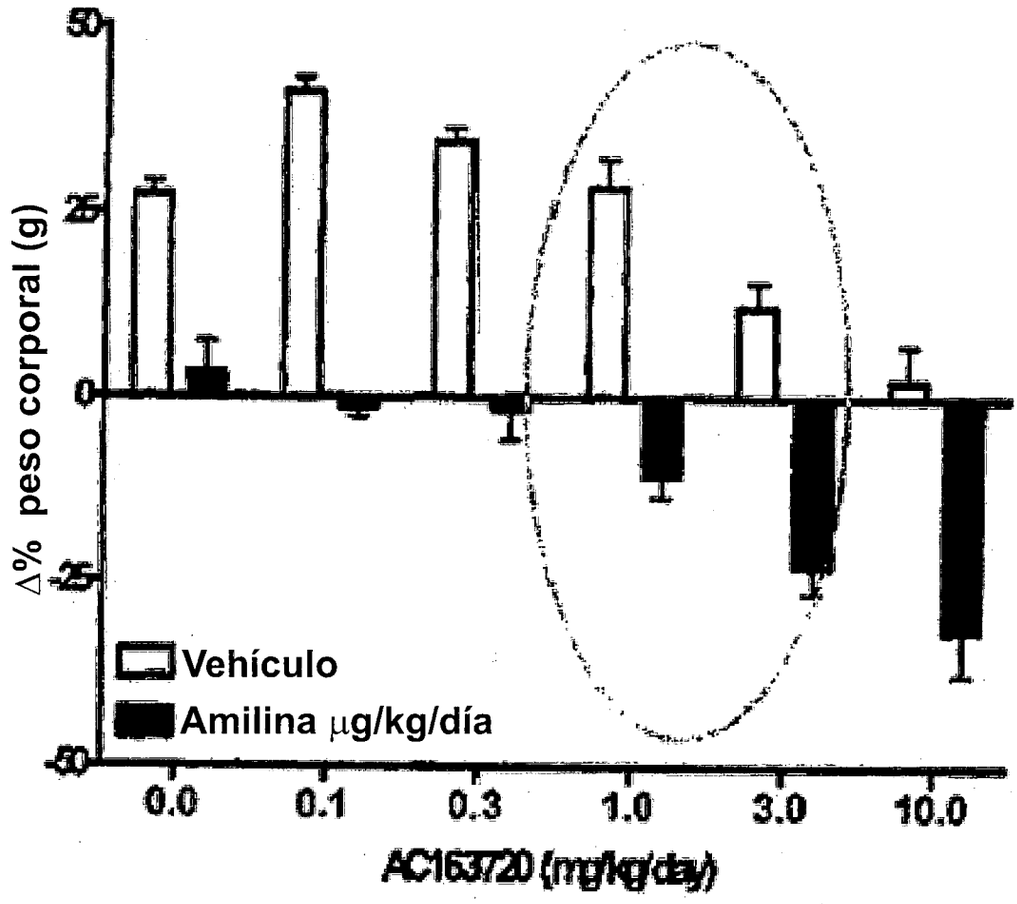

50
25
0
-25
-50
Δ% peso corporal (g)
Vehículo
Amilina μg/kg/día
0.0
0.1
0.3
1.0
3.0
10.0
AC163720 (mg/kg/day)

Fig. 14A

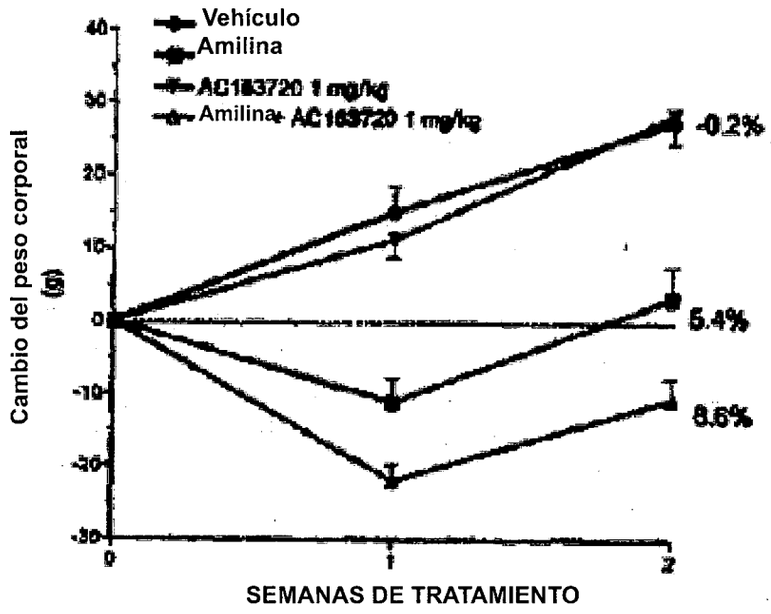


Fig. 14B

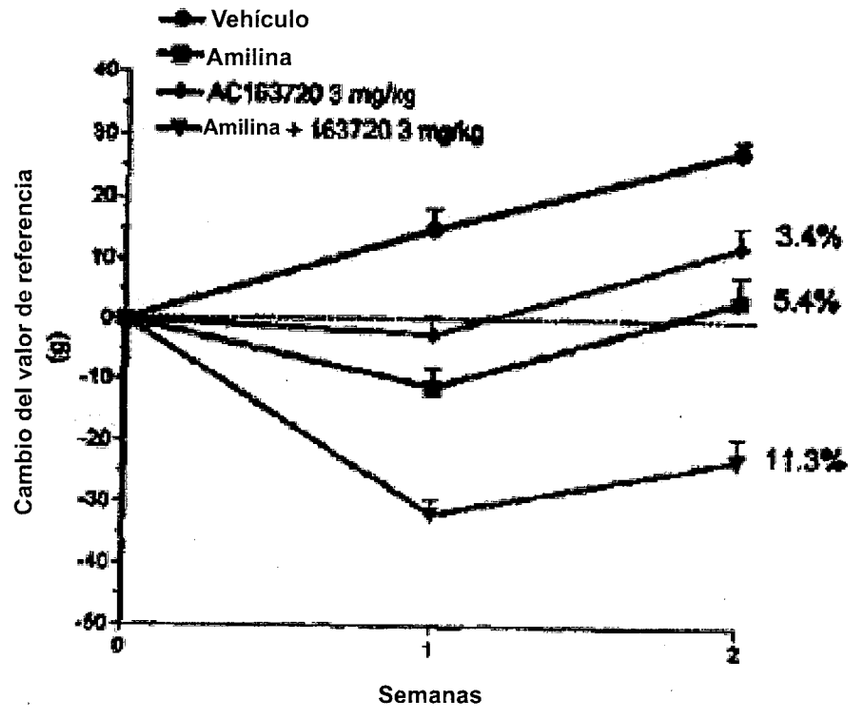


Fig. 15A

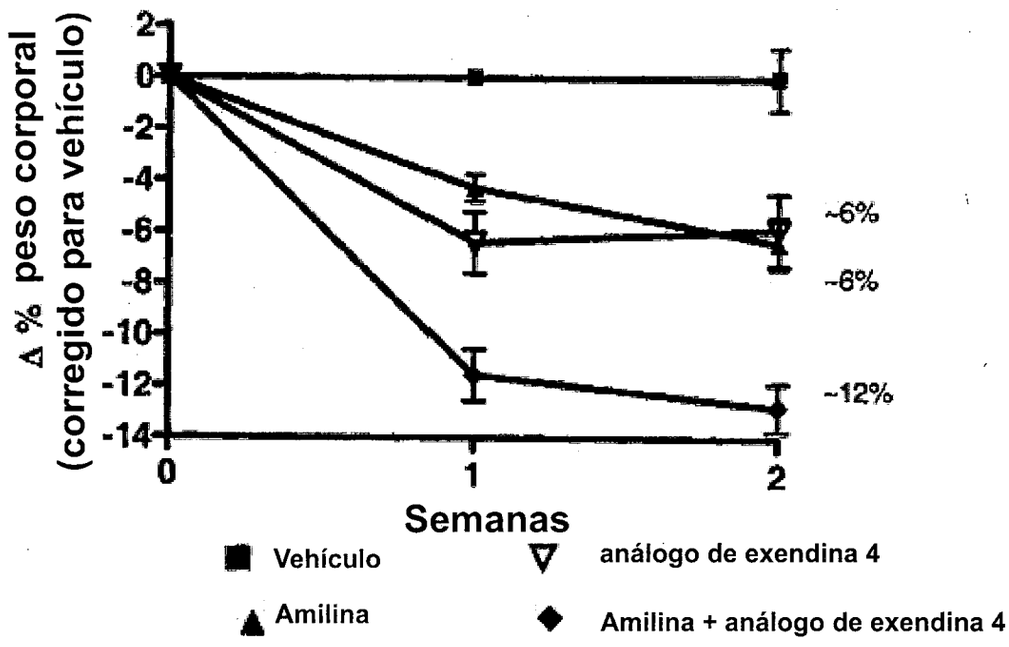


Fig. 15B

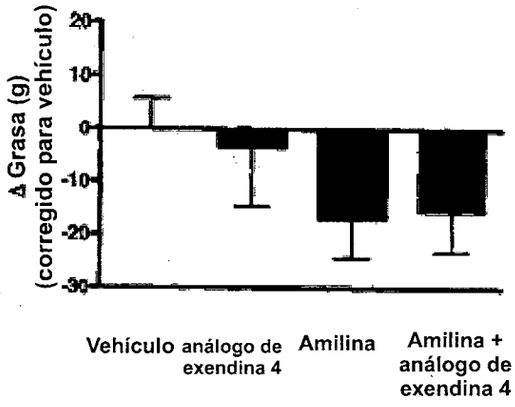


Fig. 15C

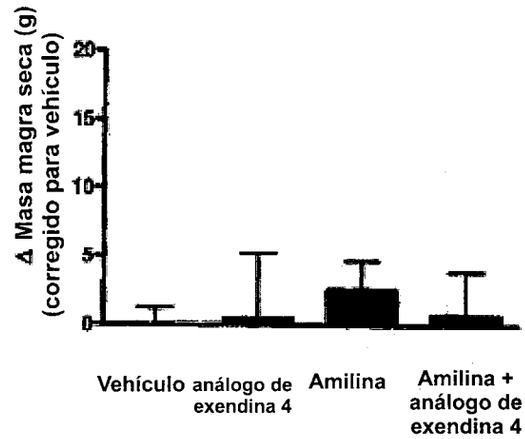


Fig. 16A

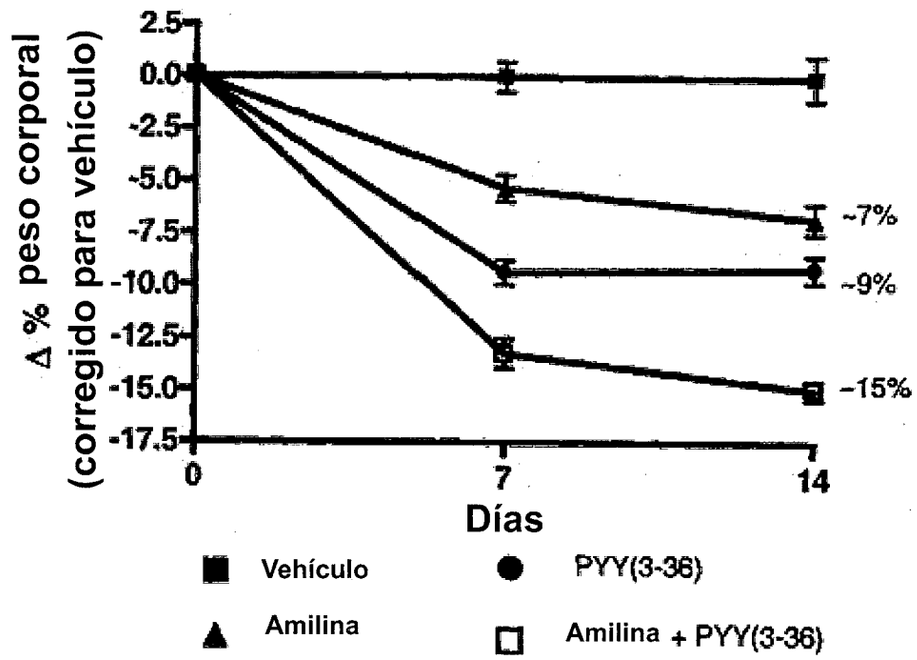


Fig. 16B

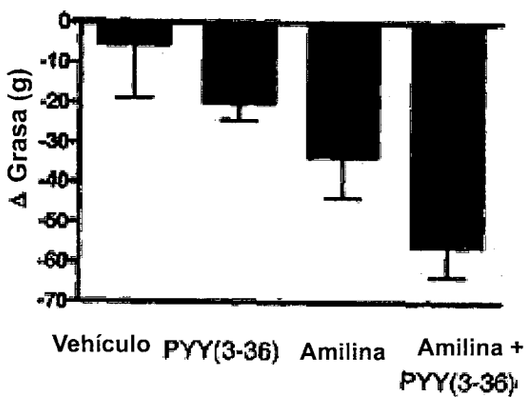


Fig. 16C

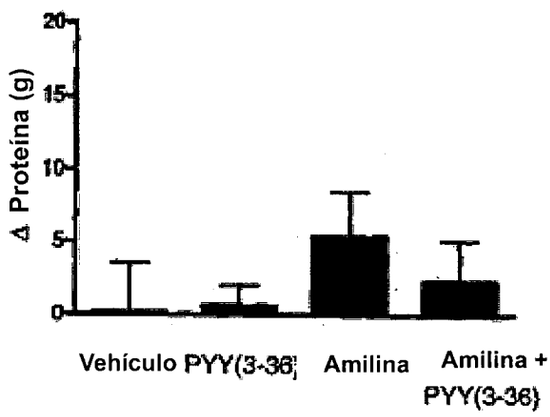
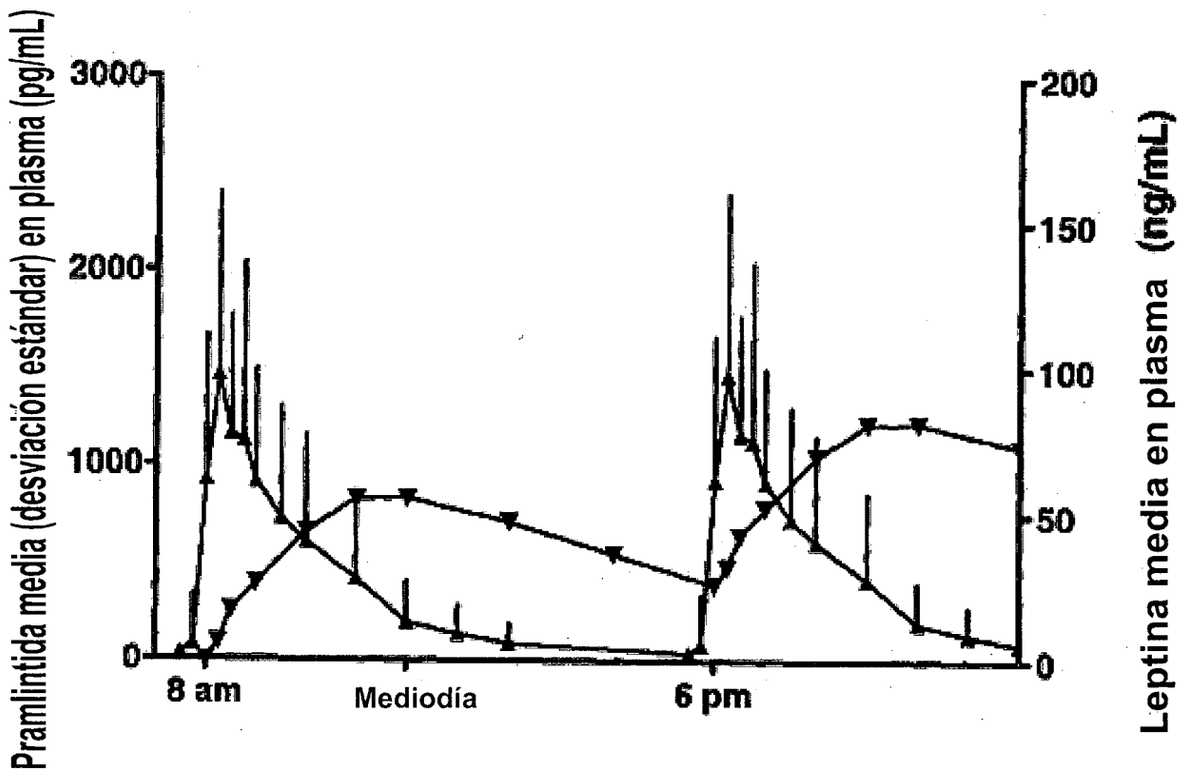


Fig. 17


Pramlintida media (desviación estándar) en plasma (pg/mL)
3000
2000
1000
0
8 am
Mediodía
6 pm
200
150
100
50
0
Leptina media en plasma (ng/mL)

419

Fig. 18

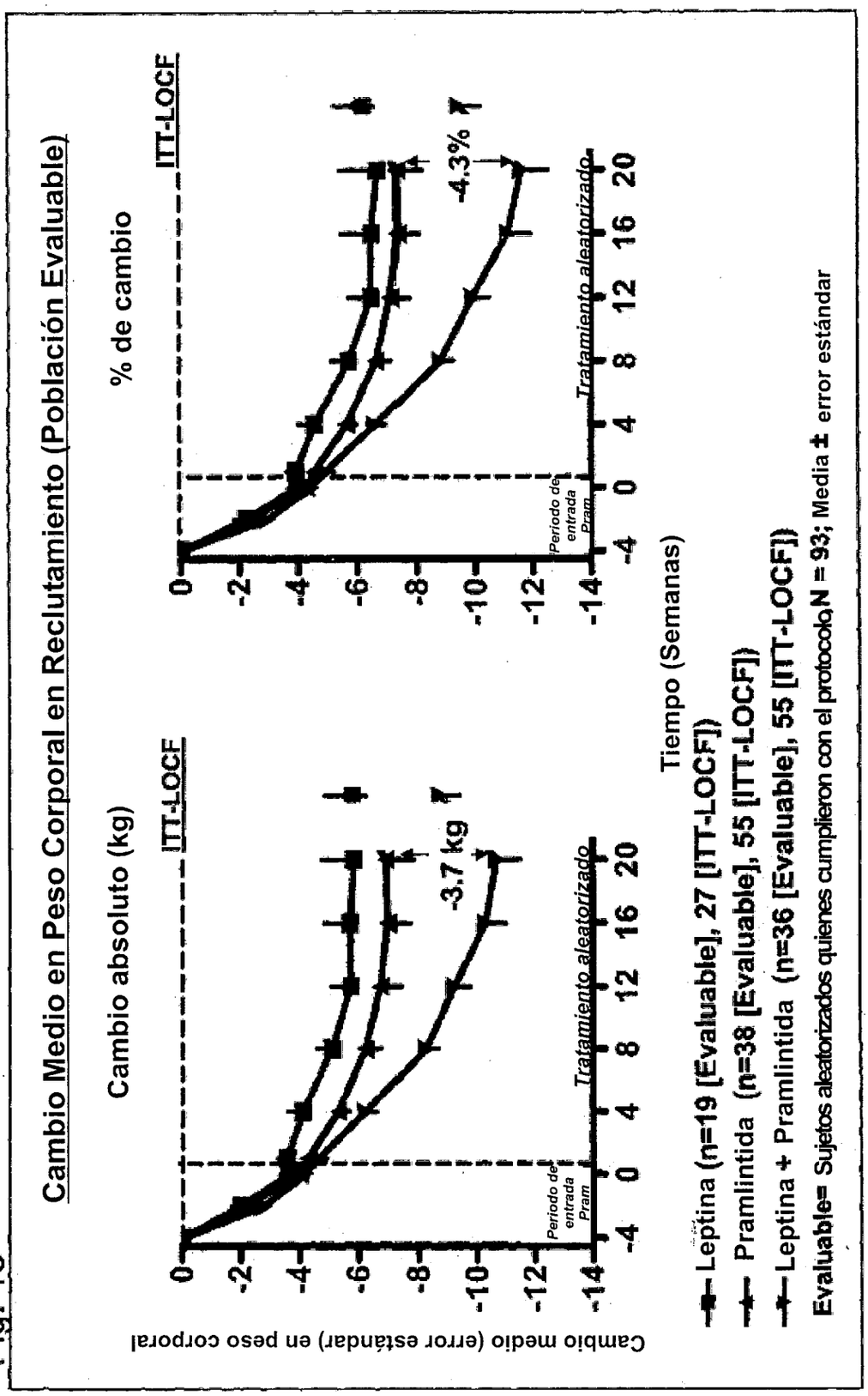

Cambio Medio en Peso Corporal en Reclutamiento (Población Evaluable)
Cambio absoluto (kg)
% de cambio
ITT-LOCF
ITT-LOCF
-3.7 kg
-4.3%
Periodo de entrada Pram
Tratamiento aleatorizado
Periodo de entrada Pram
Tratamiento aleatorizado
Cambio medio (error estándar) en peso corporal
Tiempo (Semanas)
Leptina (n=19 [Evaluable], 27 [ITT-LOCF])
Pramlintida (n=38 [Evaluable], 55 [ITT-LOCF])
Leptina + Pramlintida (n=36 [Evaluable], 55 [ITT-LOCF])
Evaluable= Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo; N = 93; Media ± error estándar

Fig. 19

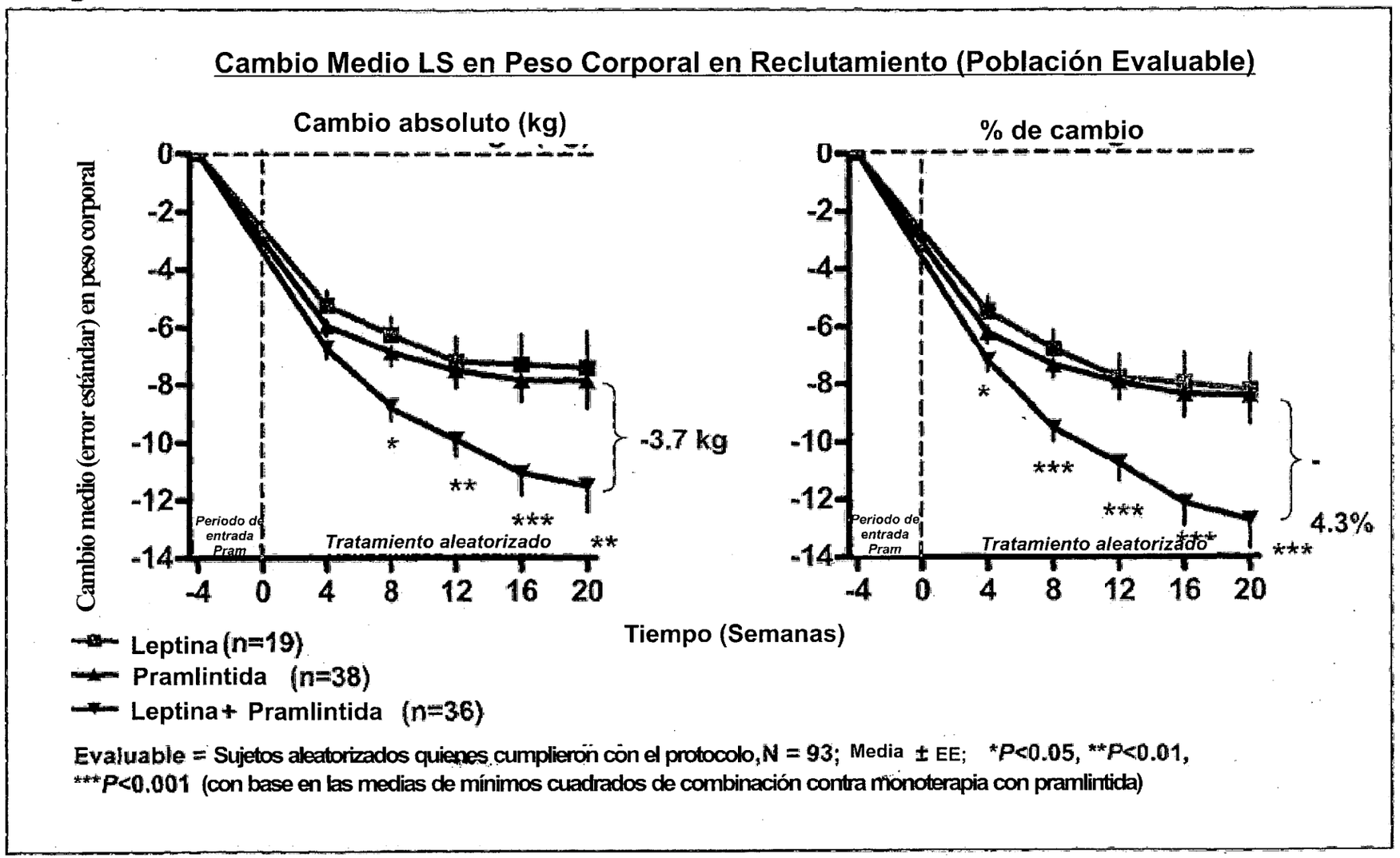

Cambio Medio LS en Peso Corporal en Reclutamiento (Población Evaluable)
Cambio absoluto (kg)
% de cambio
Cambio medio (error estándar) en peso corporal
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-4
0
4
8
12
16
20
Periodo de entrada Pram
Tratamiento aleatorizado
-3.7 kg
4.3%
*
**
***
Tiempo (Semanas)
Leptina (n=19)
Pramlintida (n=38)
Leptina + Pramlintida (n=36)
Evaluable = Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo, N = 93; Media ± EE; *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 (con base en las medias de mínimos cuadrados de combinación contra monoterapia con pramlintida)

Fig. 20

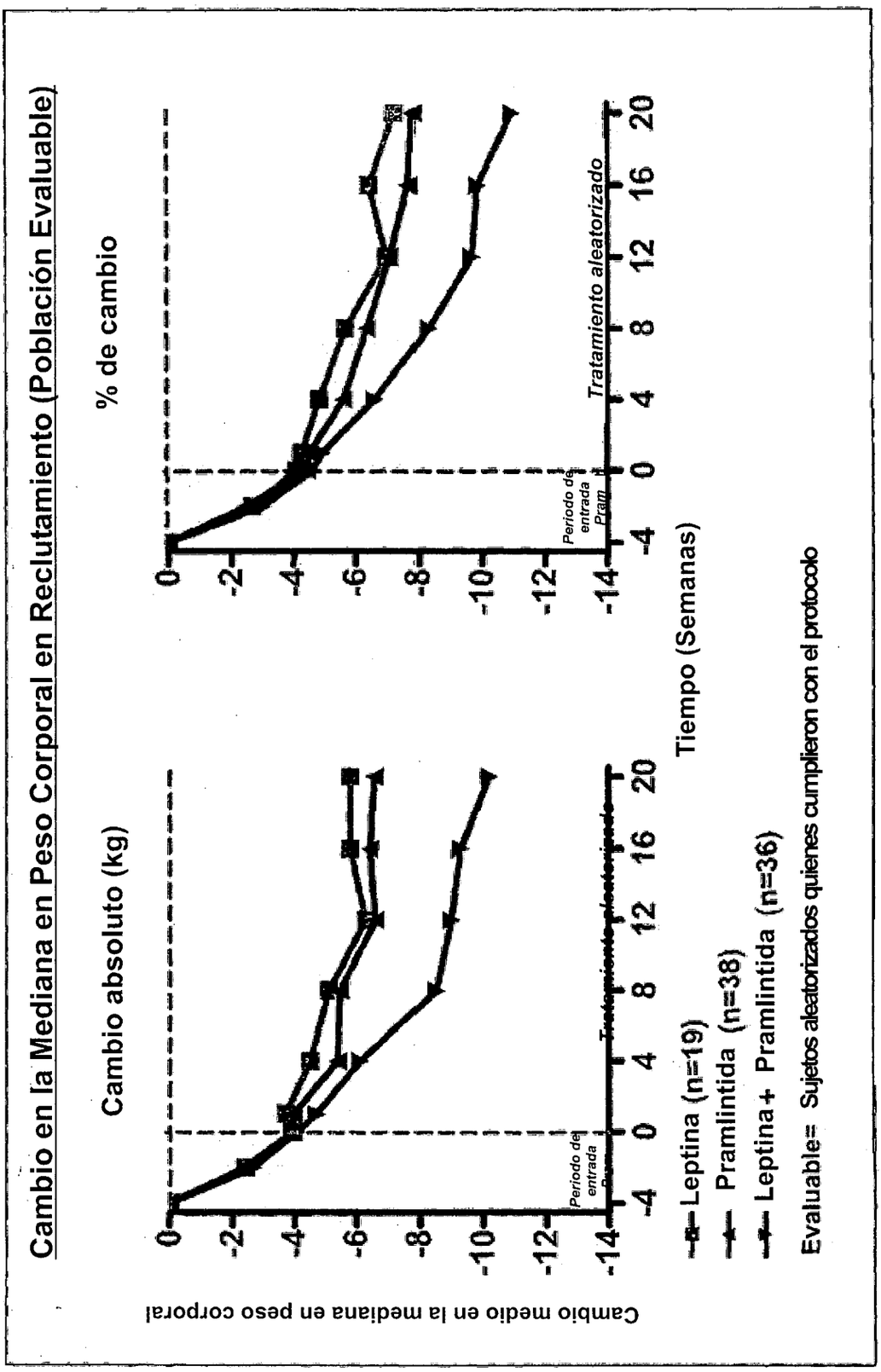

Cambio en la Mediana en Peso Corporal en Reclutamiento (Población Evaluable)
Cambio absoluto (kg)
% de cambio
Cambio medio en la mediana en peso corporal
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-4
0
4
8
12
16
20
Periodo de entrada Pram
Tratamiento aleatorizado
Tiempo (Semanas)
Leptina (n=19)
Pramlintida (n=38)
Leptina + Pramlintida (n=36)
Evaluable= Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo

Fig. 21

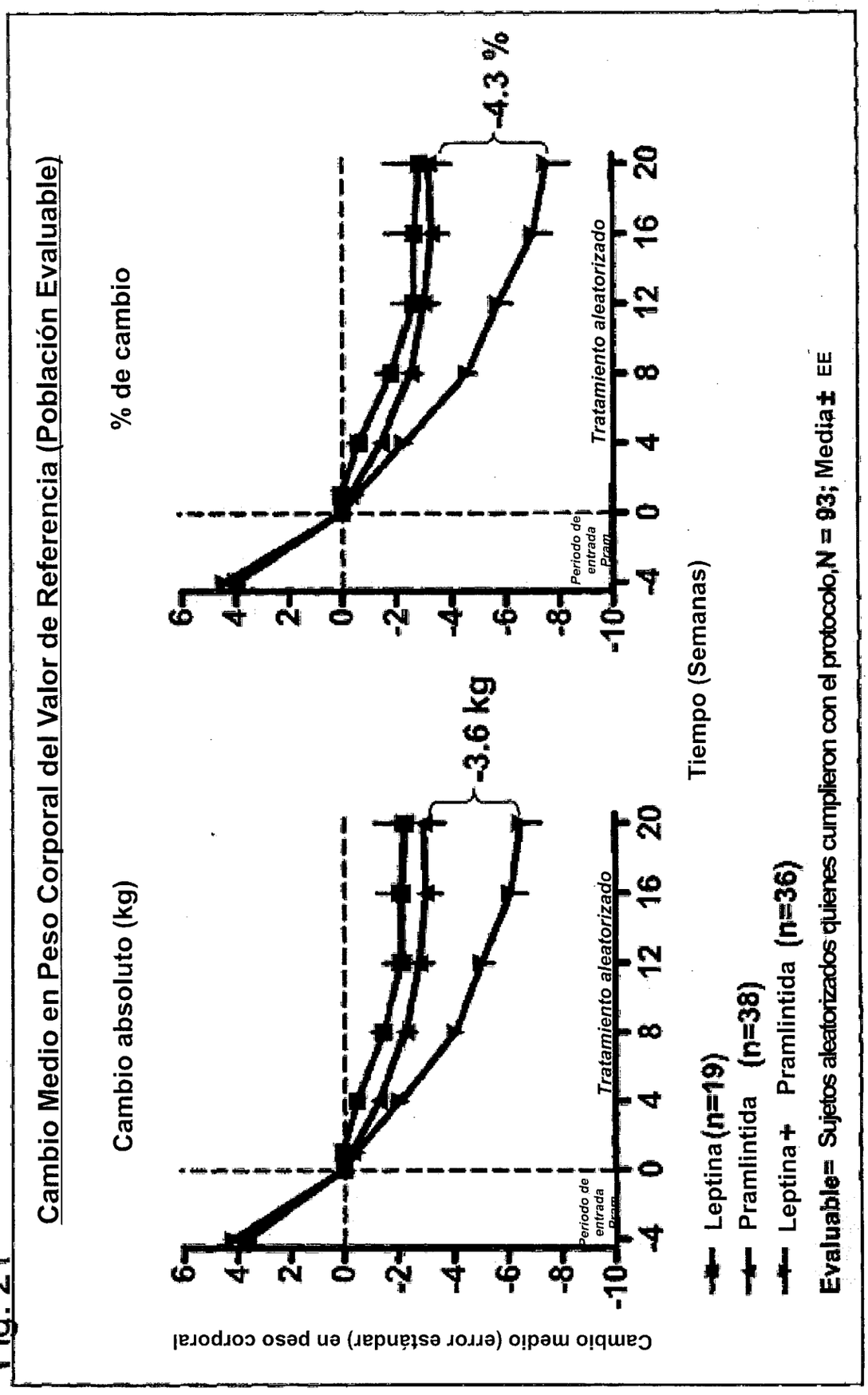

Cambio Medio en Peso Corporal del Valor de Referencia (Población Evaluable)
Cambio absoluto (kg)
% de cambio
-3.6 kg
-4.3 %
Periodo de entrada Pram
Tratamiento aleatorizado
Tiempo (Semanas)
Cambio medio (error estándar) en peso corporal
Leptina (n=19)
Pramlintida (n=38)
Leptina + Pramlintida (n=36)
Evaluable= Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo, N = 93; Media ± EE

Fig. 22

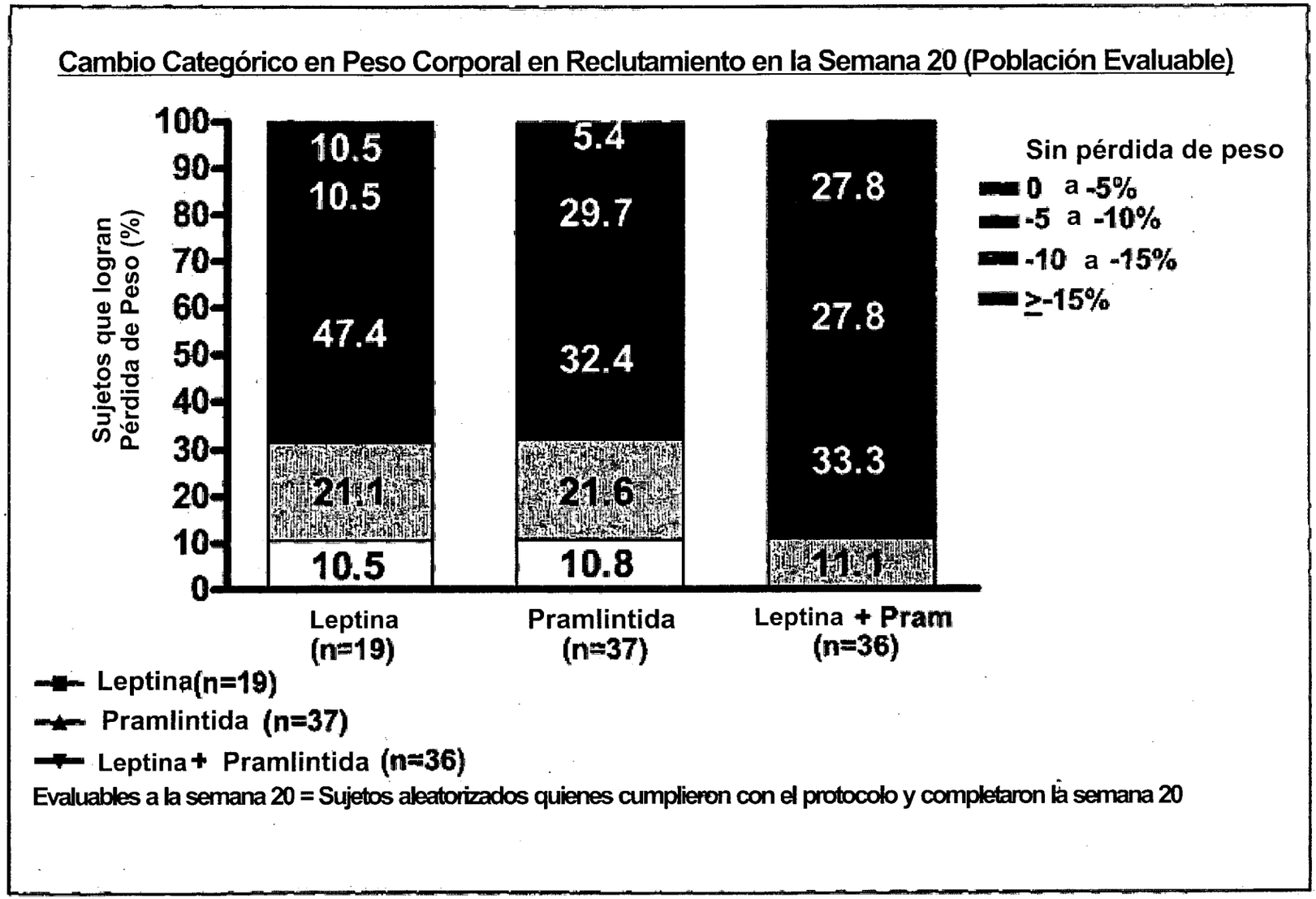

Cambio Categórico en Peso Corporal en Reclutamiento en la Semana 20 (Población Evaluable)
Sujetos que logran Pérdida de Peso (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
10.5
10.5
47.4
21.1
10.5
5.4
29.7
32.4
21.6
10.8
27.8
27.8
33.3
11.1
Leptina (n=19)
Pramlintida (n=37)
Leptina + Pram (n=36)
Sin pérdida de peso
0 a -5%
-5 a -10%
-10 a -15%
≥-15%
Leptina(n=19)
Pramlintida (n=37)
Leptina + Pramlintida (n=36)
Evaluables a la semana 20 = Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo y completaron la semana 20

Fig. 23

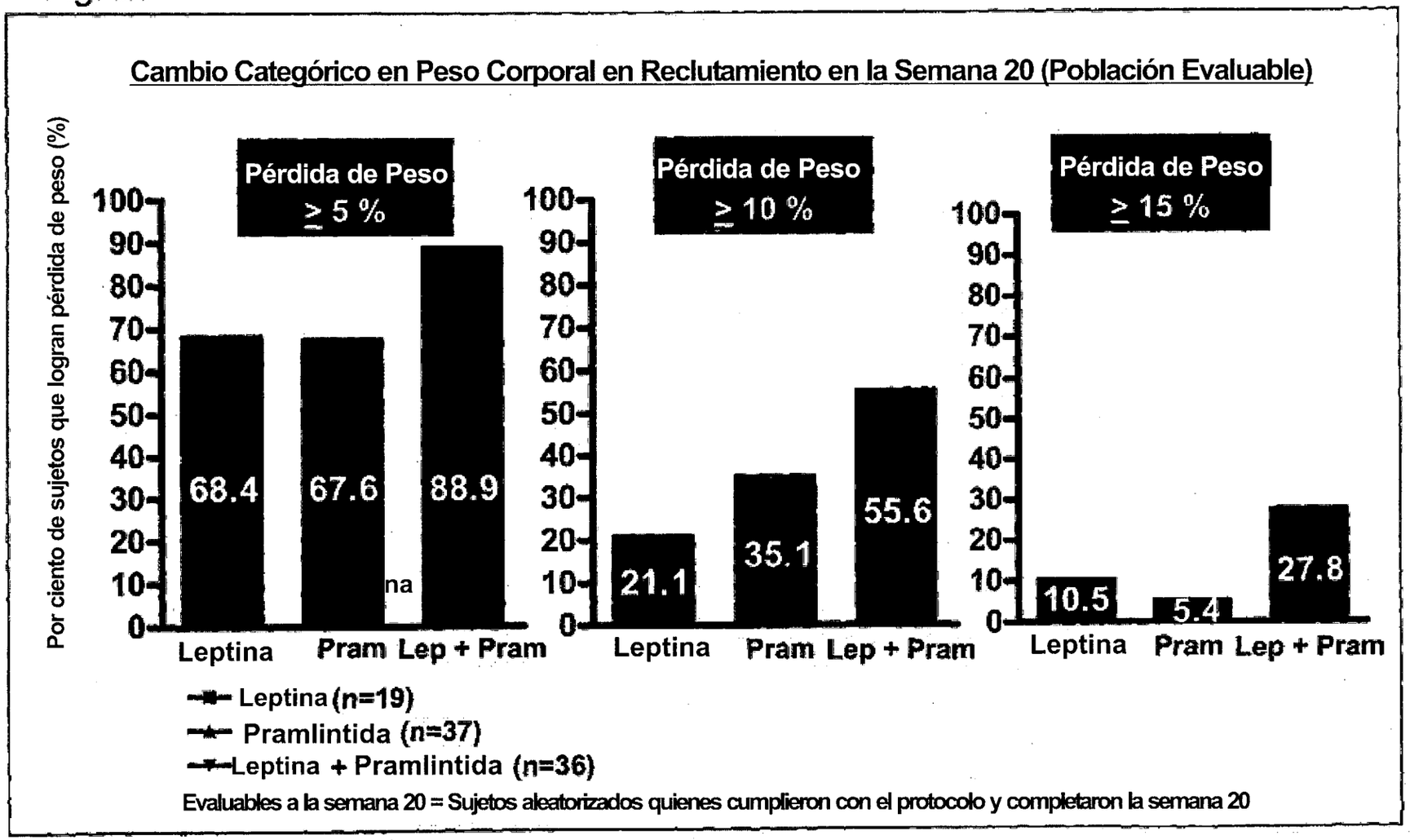
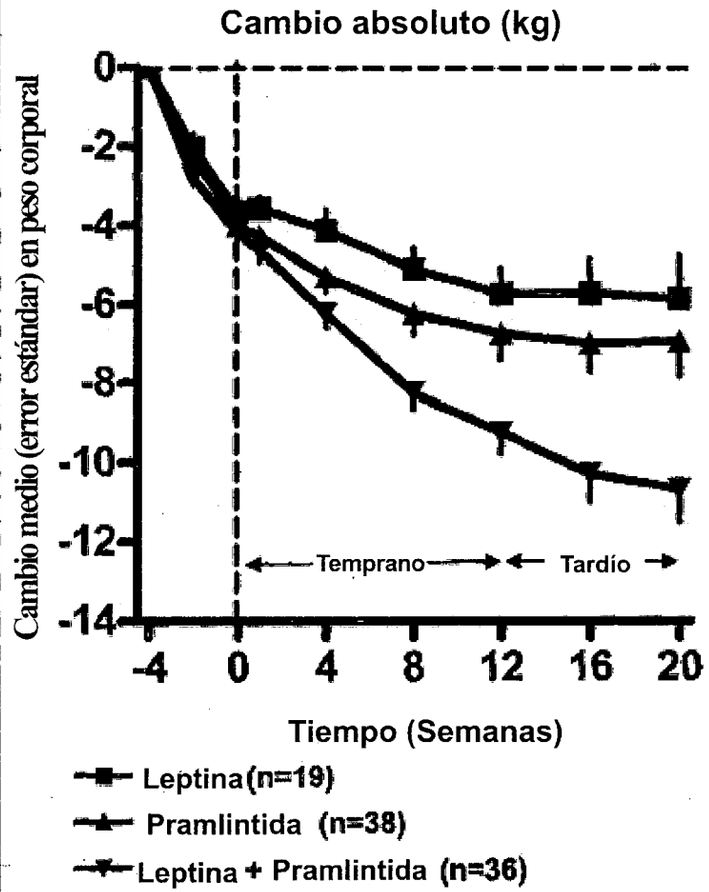

Cambio Categórico en Peso Corporal en Reclutamiento en la Semana 20 (Población Evaluable)
Por ciento de sujetos que logran pérdida de peso (%)
Pérdida de Peso ≥ 5 %
Pérdida de Peso ≥ 10 %
Pérdida de Peso ≥ 15 %
68.4
67.6
88.9
21.1
35.1
55.6
10.5
5.4
27.8
na
Leptina
Pram
Lep + Pram
Leptina (n=19)
Pramlintida (n=37)
Leptina + Pramlintida (n=36)
Evaluables a la semana 20 = Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo y completaron la semana 20

Fig. 24

Velocidad de en Peso Corporal: Velocidad Temprana (0-12 semanas) y Velocidad Tardía (12-20 semanas)



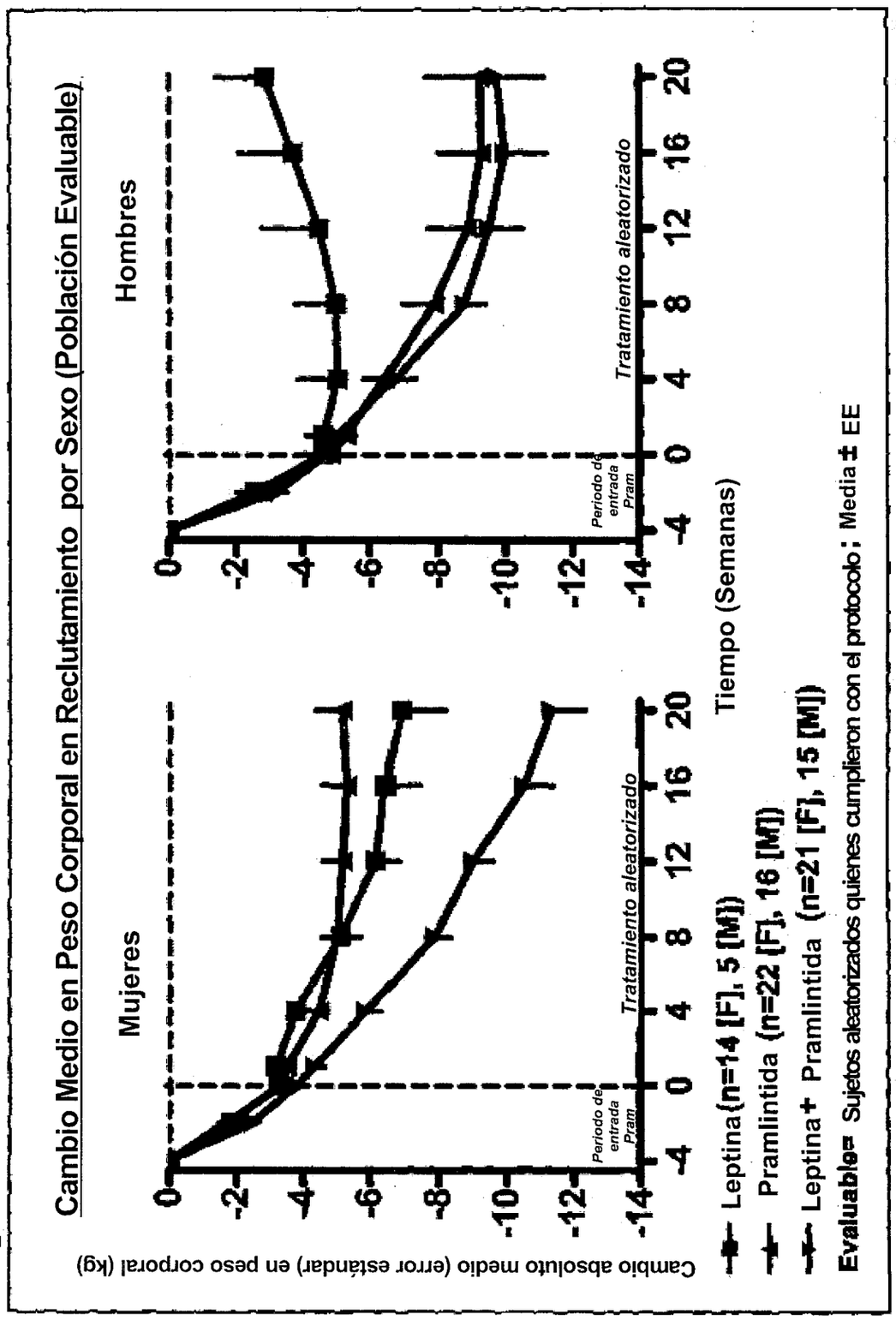
- Las velocidades de cambio temprana y tardía entre el brazo de combinación y los brazos de monoterapia, son significativamente diferentes (valor $p < 0.05$)
- La velocidad de cambio tardía en el brazo de combinación es significativa (valor $p = 0.0005$)
- La velocidad de cambio tardía en el brazo de monoterapia no es significativa (valor $p < 0.05$)

Velocidad de cambio (kg/semana)

	Temprano	Tardío
Leptina	-0.19 ± 0.05	-0.01 ± 0.08
Pramlintida	-0.23 ± 0.04	-0.02 ± 0.04
Leptina+ Pramlintida	-0.44 ± 0.03	-0.18 ± 0.06

Evaluable=Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo ,N = 93; Media ± EE

Fig. 25


Cambio Medio en Peso Corporal en Reclutamiento por Sexo (Población Evaluable)
Mujeres
Hombres
Cambio absoluto medio (error estándar) en peso corporal (kg)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-4
0
4
8
12
16
20
Periodo de entrada Pram
Tratamiento aleatorizado
Tiempo (Semanas)
Leptina (n=14 [F], 5 [M])
Pramlintida (n=22 [F], 16 [M])
Leptina + Pramlintida (n=21 [F], 15 [M])
Evaluable= Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo; Media ± EE

427

Fig. 26

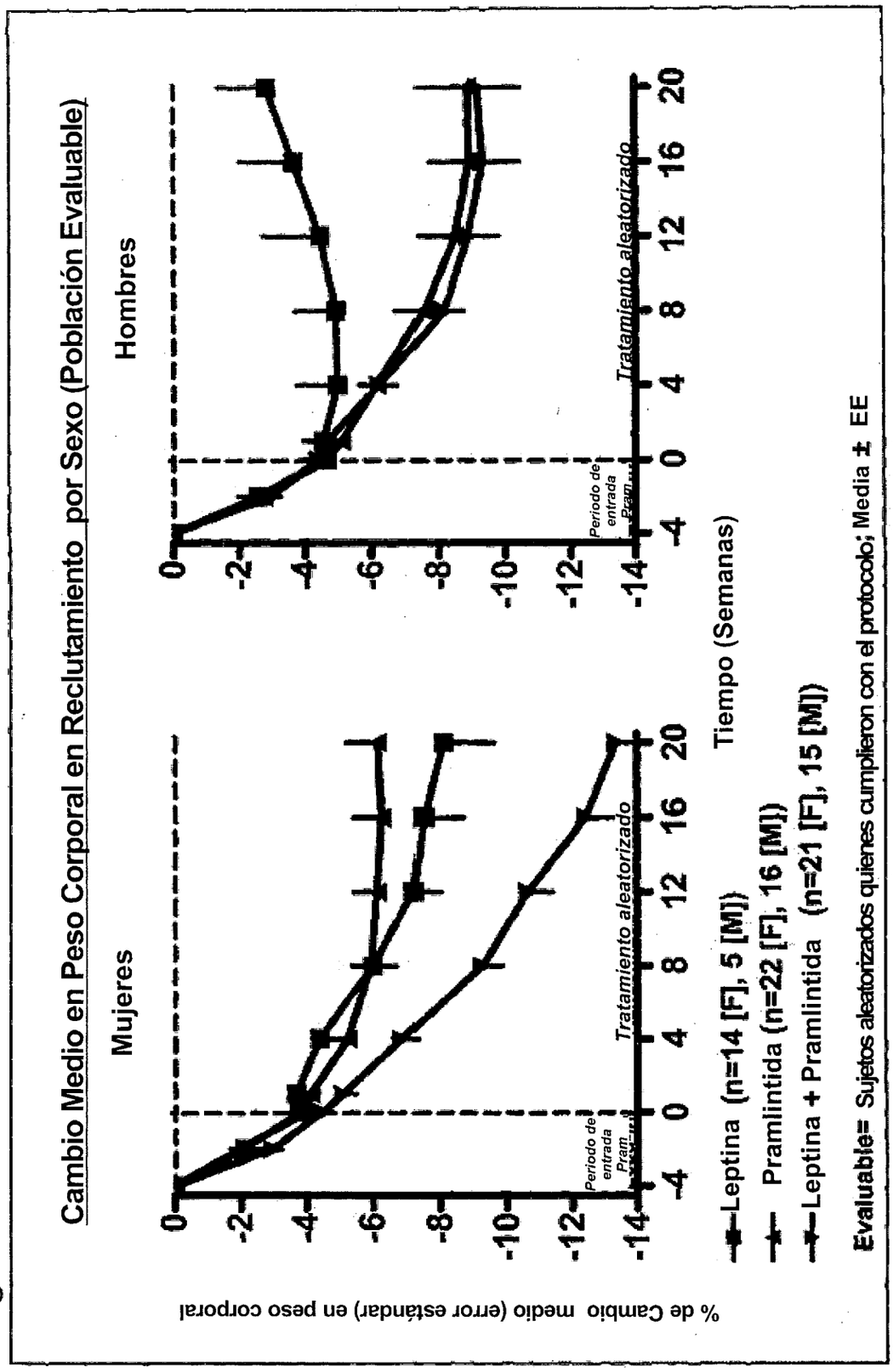

Cambio Medio en Peso Corporal en Reclutamiento por Sexo (Población Evaluable)
Mujeres
Hombres
% de Cambio medio (error estándar) en peso corporal
Tiempo (Semanas)
Período de entrada Pram
Tratamiento aleatorizado
Leptina (n=14 [F], 5 [M])
Pramlintida (n=22 [F], 16 [M])
Leptina + Pramlintida (n=21 [F], 15 [M])
Evaluable= Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo; Media ± EE

Fig. 27

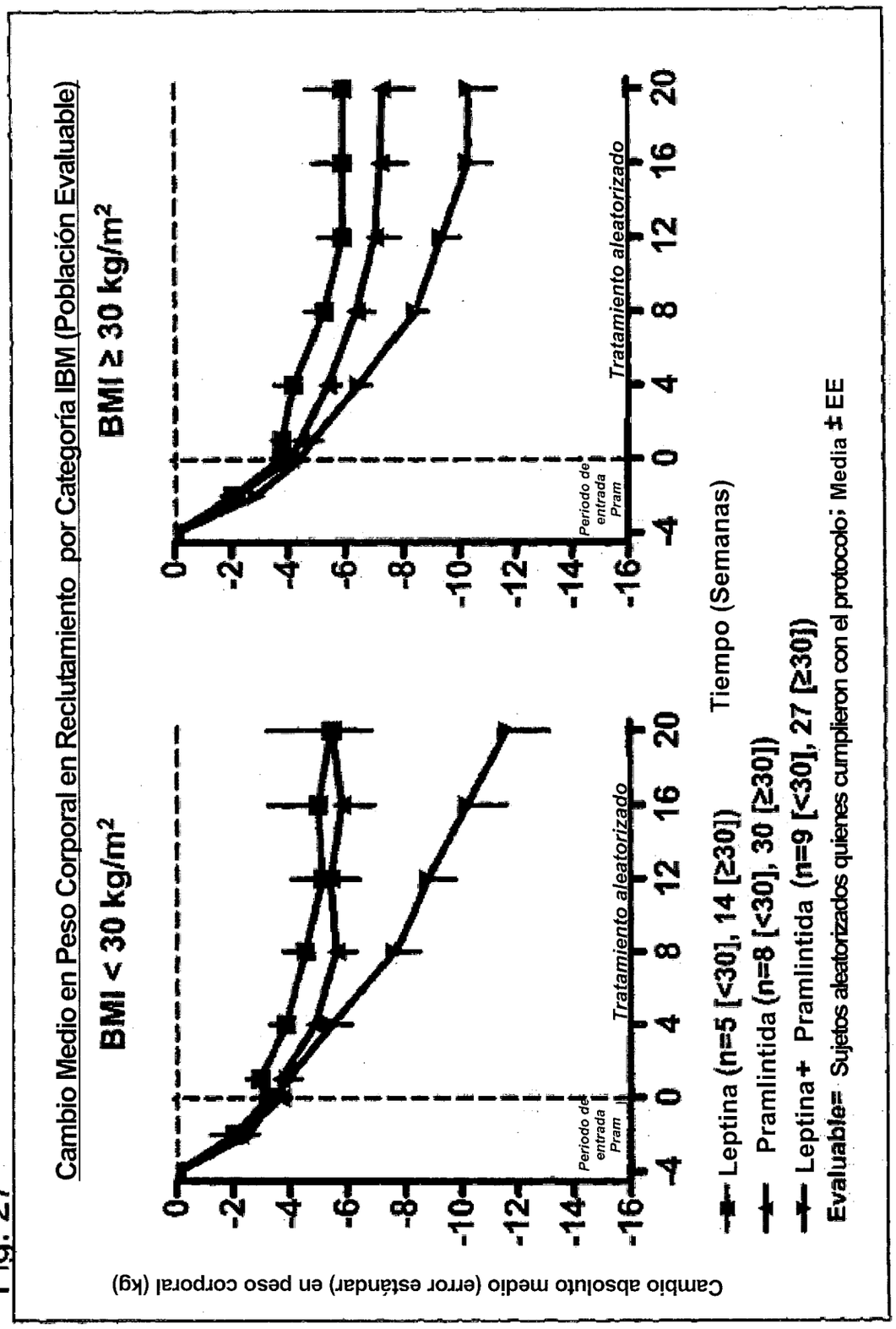
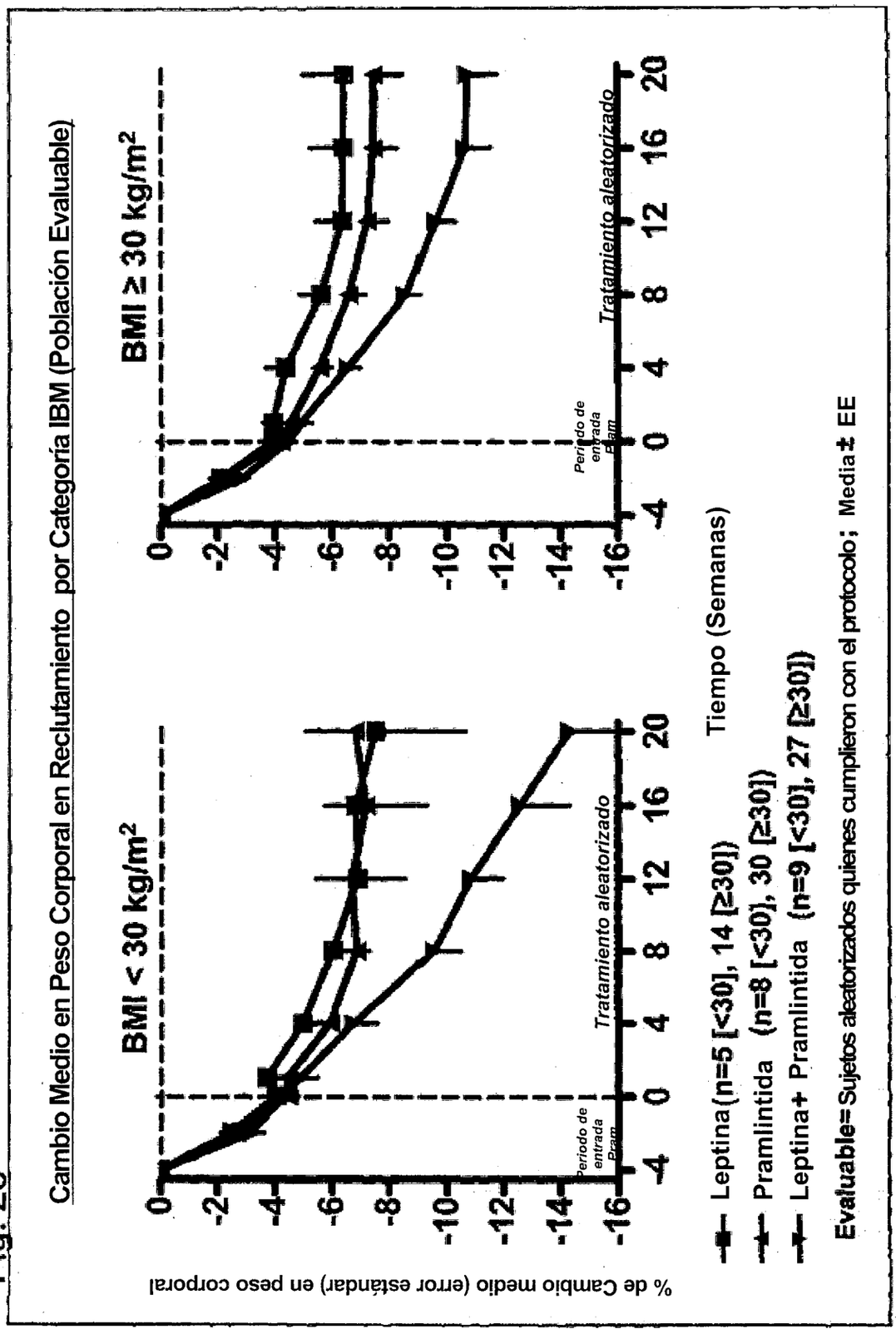
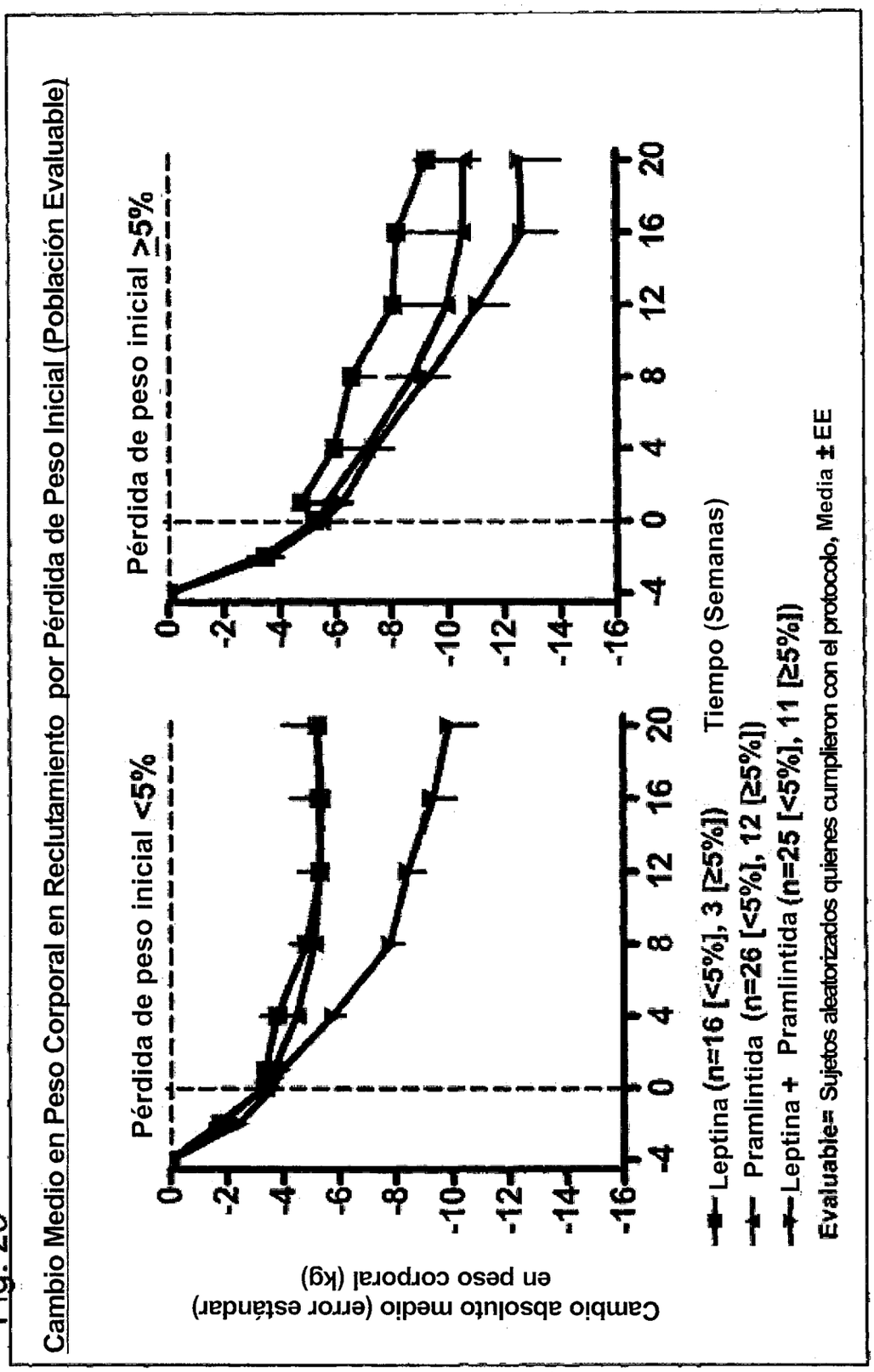

Cambio Medio en Peso Corporal en Reclutamiento por Categoría IBM (Población Evaluable)
BMI < 30 kg/m²
BMI ≥ 30 kg/m²
Cambio absoluto medio (error estándar) en peso corporal (kg)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
Periodo de entrada
Pram
Tratamiento aleatorizado
-4
0
4
8
12
16
20
Tiempo (Semanas)
Leptina (n=5 [<30], 14 [≥30])
Pramlintida (n=8 [<30], 30 [≥30])
Leptina+ Pramlintida (n=9 [<30], 27 [≥30])
Evaluable= Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo; Media ± EE

Fig. 28


Cambio Medio en Peso Corporal en Reclutamiento por Categoría IBM (Población Evaluable)
BMI < 30 kg/m²
BMI ≥ 30 kg/m²
Periodo de entrada Bram
Tratamiento aleatorizado
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-4
0
4
8
12
16
20
% de Cambio medio (error estándar) en peso corporal
Tiempo (Semanas)
Leptina (n=5 [<30], 14 [≥30])
Pramlintida (n=8 [<30], 30 [≥30])
Leptina+ Pramlintida (n=9 [<30], 27 [≥30])
Evaluable= Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo; Media ± EE

430

Fig. 29


Cambio Medio en Peso Corporal en Reclutamiento por Pérdida de Peso Inicial (Población Evaluable)
Pérdida de peso inicial <5%
Pérdida de peso inicial ≥5%
Cambio absoluto medio (error estándar) en peso corporal (kg)
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-4
0
4
8
12
16
20
Tiempo (Semanas)
Leptina (n=16 [<5%], 3 [≥5%])
Pramlintida (n=26 [<5%], 12 [≥5%])
Leptina + Pramlintida (n=25 [<5%], 11 [≥5%])
Evaluable= Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo, Media ± EE

401

Fig. 30

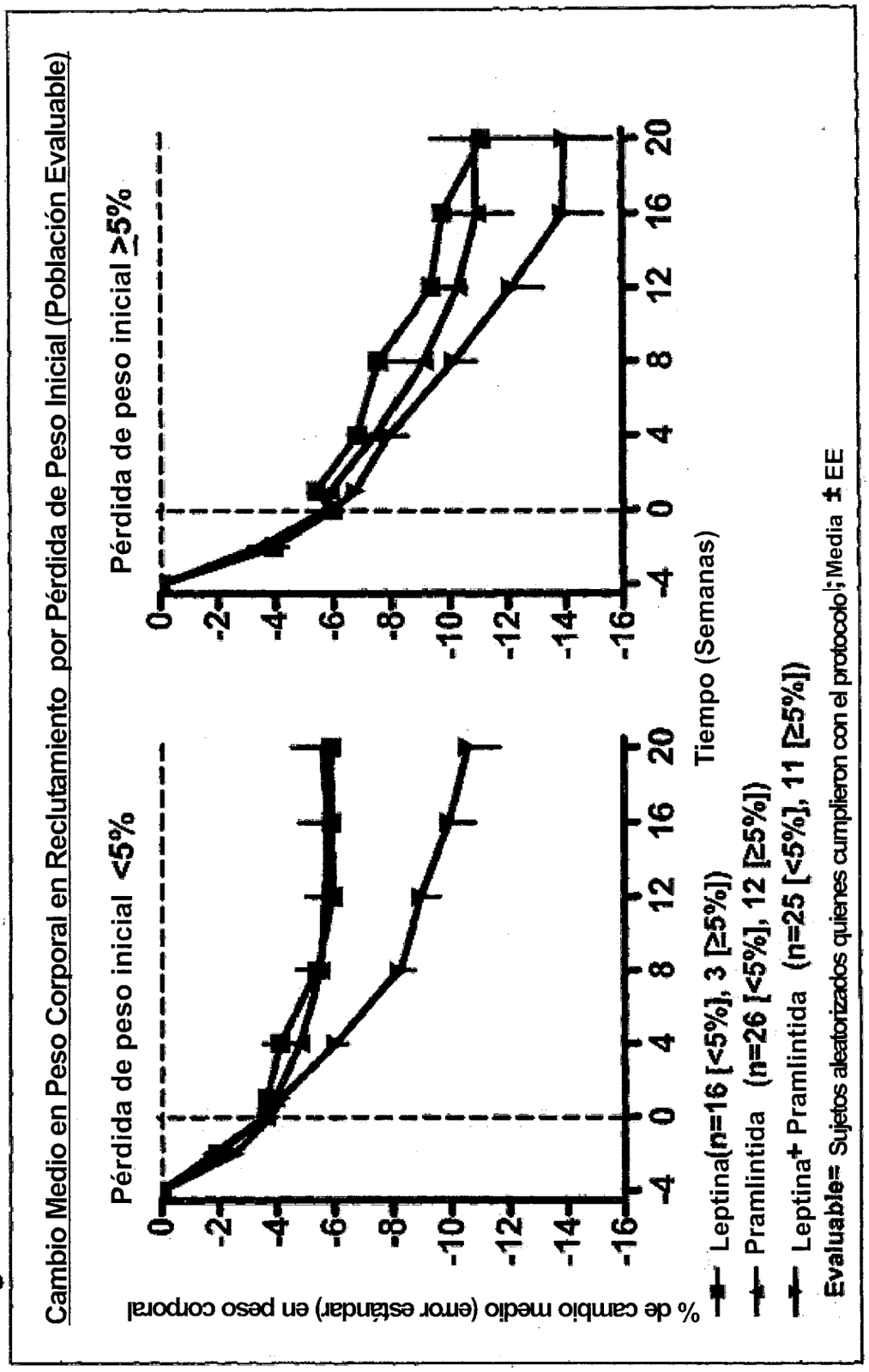
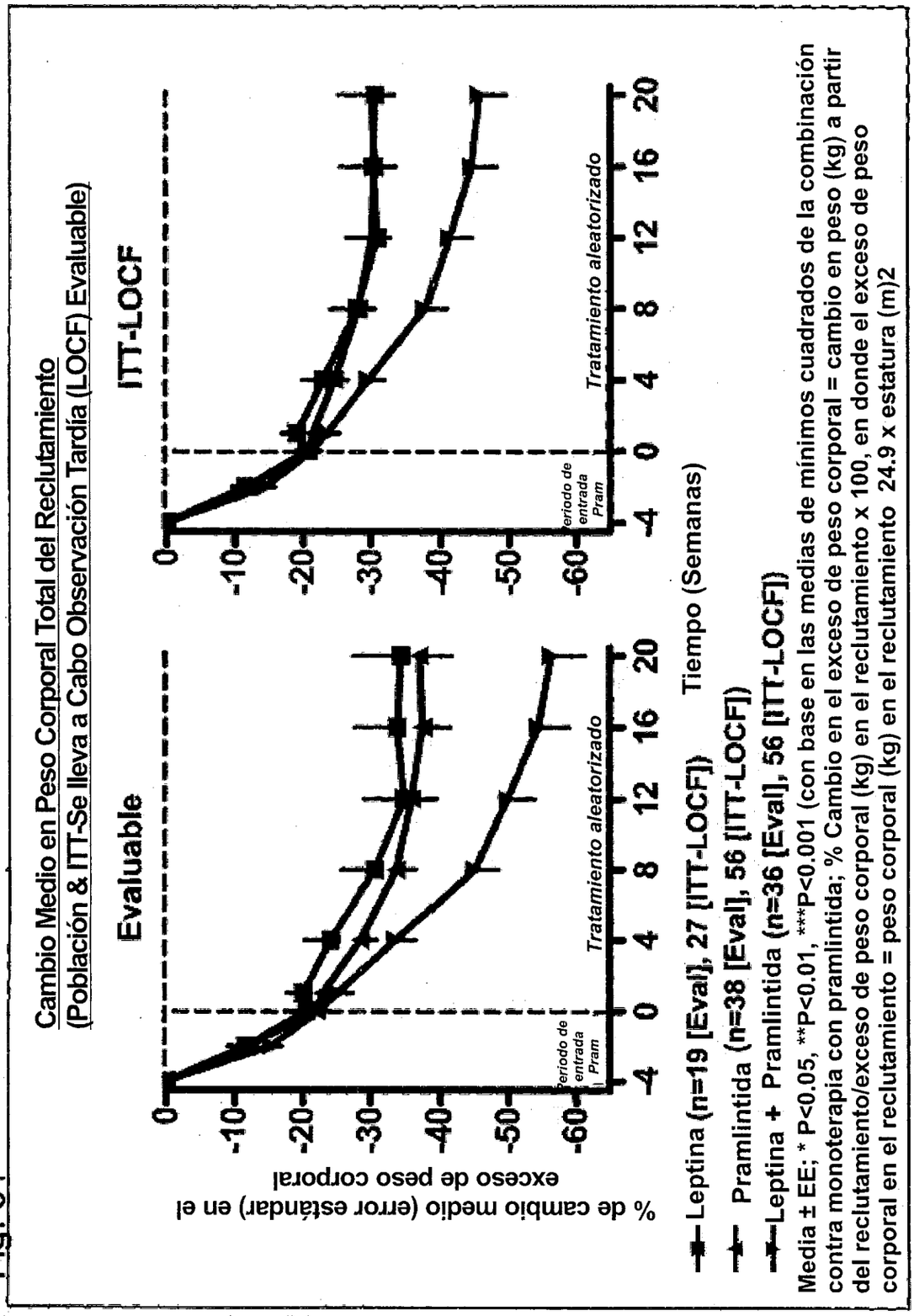

Cambio Medio en Peso Corporal en Reclutamiento por Pérdida de Peso Inicial (Población Evaluable)
Pérdida de peso inicial <5%
Pérdida de peso inicial ≥5%
% de cambio medio (error estándar) en peso corporal
0
-2
-4
-6
-8
-10
-12
-14
-16
-4
0
4
8
12
16
20
Tiempo (Semanas)
Leptina(n=16 [<5%], 3 [≥5%])
Pramlintida (n=26 [<5%], 12 [≥5%])
Leptina+ Pramlintida (n=25 [<5%], 11 [≥5%])
Evaluable= Sujetos aleatorizados quienes cumplieron con el protocolo; Media ± EE

Fig. 31


Cambio Medio en Peso Corporal Total del Reclutamiento
(Población & ITT-Se lleva a Cabo Observación Tardía (LOCF) Evaluable)
Evaluable
ITT-LOCF
% de cambio medio (error estándar) en el exceso de peso corporal
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
Periodo de entrada Pram
Tratamiento aleatorizado
-4 0 4 8 12 16 20
Tiempo (Semanas)
Leptina (n=19 [Eval], 27 [ITT-LOCF])
Pramlintida (n=38 [Eval], 56 [ITT-LOCF])
Leptina + Pramlintida (n=36 [Eval], 56 [ITT-LOCF])
Media ± EE; * P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 (con base en las medias de mínimos cuadrados de la combinación contra monoterapia con pramlintida; % Cambio en el exceso de peso corporal = cambio en peso (kg) a partir del reclutamiento/exceso de peso corporal (kg) en el reclutamiento x 100, en donde el exceso de peso corporal en el reclutamiento = peso corporal (kg) en el reclutamiento 24.9 x estatura (m)2

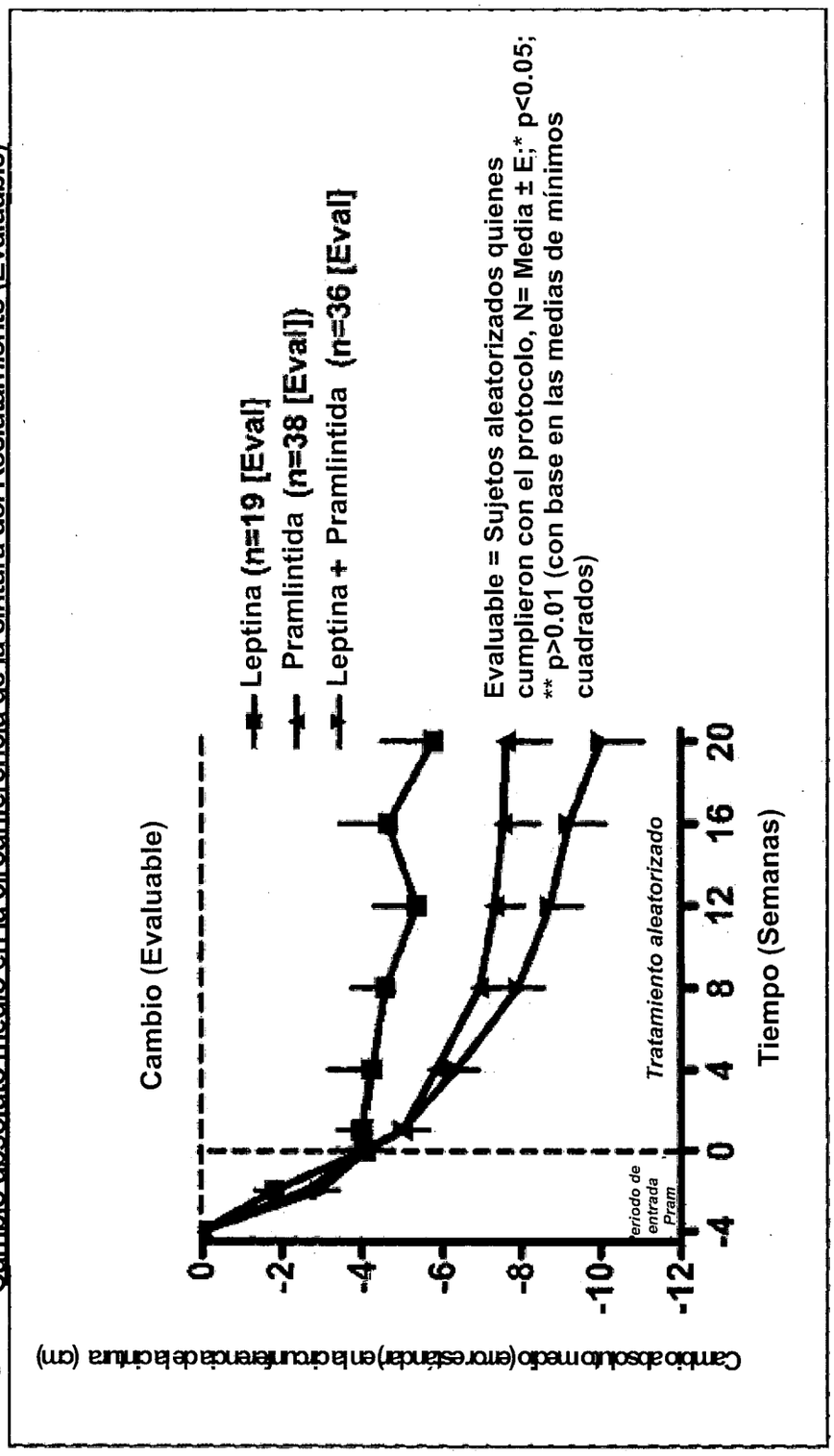


Fig. 32 Cambio absoluto medio en la circunferencia de la cintura del Reclutamiento (Evaluable)

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Solicitante: Amylin Pharmaceuticals, Inc.
Roth, Jonathan D.
Anderson, Christen M.
Baron, Alain D.

<120> Título de la invención: Métodos para el Tratamiento de la Obesidad y Enfermedades y Trastornos Relacionados con la Obesidad

<130> Número de referencia: 0109WO4

<140> Número de solicitud actual: PCT/US2007/084733
<141> Fecha de presentación actual: 2007-11-14

<160> Números de secuencias: 192

<170> Software: PatentIn versión 3.5

<210> SEQ ID NO: 1
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 1

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 2
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Rattus norvegicus

<400> Secuencia: 2

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 3
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC

<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Lys, Ala, Ser, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: aminoácido variable

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(7)
<223> Otra Información: residuos 2 y 7 son residuos de aminoácidos independientemente seleccionados que tienen cadenas laterales que están químicamente unidas entre sí para formar un enlace intramolecular

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: aminoácido variable

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (13)..(13)
<223> Otra Información: Ala, Ser, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (17)..(17)
<223> Otra Información: Val, Leu o Ile

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: His o Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (19)..(19)
<223> Otra Información: Ser o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (20)..(20)
<223> Otra Información: Ser, Thr, Gln, o Asn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (21)..(21)
<223> Otra Información: Asn, Gln, o His

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (23)..(23)
<223> Otra Información: Phe, Leu, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (25)..(25)
<223> Otra Información: Ala o Pro

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (26)..(26)
<223> Otra Información: Ile, Val, Ala, o Leu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (28)..(28)

<223> Otra Información: Ser, Pro, Leu, Ile, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (29)..(29)
<223> Otra Información: Ser, Pro, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (31)..(31)
<223> Otra Información: Asn, Asp, o Gln

<400> Secuencia: 3

Xaa Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Ala Thr Gln Arg Leu Xaa Asn Phe Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Asn Xaa Gly Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Thr Xaa Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 4
<211> Longitud: 36
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 4

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 5
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 5

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 6
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 6

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 7
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 7

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 8
<211> Longitud: 36
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 8

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Arg Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 9
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 9

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 10
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 10

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 11
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 11

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 12
<211> Longitud: 36

<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 12

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Ser Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 13
<211> Longitud: 36
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 13

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Ser Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 14
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 14

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 15
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 15

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 16
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 16

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 17
<211> Longitud: 36
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 17

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 18
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 18

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 19
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 19

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 20
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 20

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 21
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 21

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 22
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 22

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 23
<211> Longitud: 36
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 23

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 24
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 24

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 25
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 25

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Val Leu Ser Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 26
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 26

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 27
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 27

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Leu Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 28
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 28

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 29
<211> Longitud: 36
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 29

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Pro Ser Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 30
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 30

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 31
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 31

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ile Leu Pro Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 32
<211> Longitud: 37
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 32

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Pro Ala Leu Pro Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 33
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Oncorhynchus sp.

<400> Secuencia: 33

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 34

<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Homo sapiens

<400> Secuencia: 34

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 35
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Cualquier aminoácido o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Cualquier aminoácido o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Cualquier aminoácido o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Cualquier aminoácido, ver especificación para descripción detallada de sustituciones y modalidades

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Cualquier aminoácido, ver especificación para descripción detallada de sustituciones y modalidades

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Cualquier aminoácido, ver especificación para descripción detallada de sustituciones y modalidades

<400> Secuencia: 35

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> SEQ ID NO: 36
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 36

Cys Asn Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 37
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 37

Cys Ala Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 38
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 38

Cys Asp Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 39
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 39

Cys Gly Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 40
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 40

Cys Asn Ala Ala Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 41
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 41

Cys Asn Thr Ser Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 42
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: D-Thr

<400> Secuencia: 42

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 43
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Thr(OPO3H2)

<400> Secuencia: 43

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 44
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 44

Cys Asn Thr Ala Ser Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 45
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 45

Cys Asn Thr Ala Ala Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 46
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 46

Cys Asn Thr Ala Val Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 47
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)

<400> Secuencia: 47

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 48
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ahb

<400> Secuencia: 48

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 49
<211> Longitud: 6
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ahp

<400> Secuencia: 49

Cys Asn Thr Ala Xaa Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 50
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 50

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 51
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 51

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 52
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 52

Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 53
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 53

Cys Ser Ala Leu Ser Thr Cys

1 5

<210> SEQ ID NO: 54
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 54

Cys Ser Asn Ala Ser Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 55
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 55

Cys Ser Asn Leu Ala Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 56
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 56

Cys Ser Asn Leu Ser Ala Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 57
<211> Longitud: 7
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 57

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys
1 5

<210> SEQ ID NO: 58
<211> Longitud: 15
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 58

Leu Leu Gln Gln Leu Gln Lys Leu Leu Gln Lys Leu Lys Gln Tyr
1 5 10 15

<210> SEQ ID NO: 59
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Gly o Aib

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Lys, Arg, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, o Lys(for)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (12)..(12)
<223> Otra Información: Glu o Phe

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: His o Aib

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (15)..(15)
<223> Otra Información: Lys, Arg, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, Lys(for), o Lys(PEG
5000)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (19)..(19)
<223> Otra Información: Tyr o Leu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC

<222> Ubicación: (21)..(21)
<223> Otra Información: Arg o Pro

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (24)..(24)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (25)..(25)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (26)..(36)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (27)..(27)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<400> Secuencia: 59

Xaa Xaa Xaa Xaa Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Xaa Leu Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Gln Thr Xaa Pro Xaa Thr Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> SEQ ID NO: 60
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ala o Val

<220> Característica:

<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Thr, Met o Leu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Gln, Gly, o His

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Leu o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (9)..(9)
<223> Otra Información: Leu o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (10)..(10)
<223> Otra Información: Ala, Thr, Asn, Phe, Tyr, Ser, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Asn, Arg, Ala, Asp, Glu, Gln, Thr, o Gly

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (12)..(12)
<223> Otra Información: Phe, Leu, Ser, Glu, Ala, Asp, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (13)..(13)
<223> Otra Información: Leu o Asp

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: Val, His, Ser, Phe, o Aib

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (15)..(15)
<223> Otra Información: His, Arg, Lys, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, Lys(for), o
Lys(PEG5000)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (16)..(16)
<223> Otra Información: Leu, Ser, o Phe

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (17)..(17)
<223> Otra Información: Gln o His

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Thr o Asn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC

<222> Ubicación: (19)..(19)
<223> Otra Información: Tyr, Val, Phe, Leu o Met

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (21)..(21)
<223> Otra Información: Arg o Pro

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (25)..(25)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (26)..(26)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (27)..(27)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (28)..(28)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<400> Secuencia: 60

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> SEQ ID NO: 61
<211> Longitud: 11
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Lys, Tyr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Ser, Pro, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Ser, Pro, Arg, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Thr o ausente

<220> Característica:

<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Asn o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Val, Thr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Ser o Glu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (9)..(9)
<223> Otra Información: Asn, Lys, o Gly

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (10)..(10)
<223> Otra Información: Thr, Phe, o Ala

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Tyr, Phe, Pro, o ausente

<400> Secuencia: 61

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 62
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 62

Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn
1 5

<210> SEQ ID NO: 63
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 63

Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
1 5

<210> SEQ ID NO: 64
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Ala, Cys, hCys, Asp, Glu, Phe, Ile, Leu, Lys, homo-Lys, Arg,
homo-Arg, Ser, Hse, Thr, Gly, Gln, Asn, Met, Tyr, Trp, Pro, Hyp,
His, Val, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: aminoácido variable

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(7)
<223> Otra Información: residuos 2 y 7 son residuos de aminoácidos independientemente seleccionados que tienen cadenas laterales que están químicamente unidas entre sí para formar un enlace intramolecular

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Glu, Asn, Gln, Gly, Val, Arg, Lys, homo-Lys, homo-Arg,
His, Ile, Leu, Met, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Ala, Ile, Leu, Ser, Hse, Thr, Val, Met, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ala, Ser, Thr, Hse, Tyr, Val, Ile, Leu o Met

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Thr, Ala, Ser, Hse, Tyr, Val, Ile, Leu o Met

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: aminoácido variable

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Ala, Val, Ile, Leu, Phe o Met

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (9)..(9)
<223> Otra Información: Leu, Thr, Ser, Hse, Val, Ile o Met

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (10)..(10)
<223> Otra Información: Gly, His, Gln, Lys, Arg, Asn, homo-Lys, o homo-Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC

<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Lys, Arg, Gln, Asn, homo-Lys, homo-Arg, o His

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (12)..(12)
<223> Otra Información: Leu, Ile, Val, Phe, Met, Trp, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (13)..(13)
<223> Otra Información: Ala, Phe, Tyr, Asn, Gln, Ser, Hse, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Glu, Gly, Asn, Lys, Gln, Arg, His, homo-Arg, o
homo-Lys

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (15)..(15)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Ser, Tyr, Ile, Val, o Met

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (16)..(16)
<223> Otra Información: Leu, Phe, Met, Val, Tyr, o Ile

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (17)..(17)
<223> Otra Información: His, Gln, Asn, Ser, Hse, Thr, o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Lys, homo-Lys, Arg, homo-Arg, His, Cit, o Orn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (19)..(19)
<223> Otra Información: Phe, Leu, Ser, Hse, Val, Ile, Thr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (20)..(20)
<223> Otra Información: His, Arg, Lys, homo-Arg, homo-Lys, Asn, Gln, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (21)..(21)
<223> Otra Información: Thr, Ser, Hse, Val, Ile, Leu, Gln, Asn, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (22)..(22)
<223> Otra Información: Phe, Leu, Met, Val, Tyr, o Ile

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (23)..(23)
<223> Otra Información: Pro o Hyp

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (24)..(24)

<223> Otra Información: Pro, Hyp, Arg, Lys, homo-Arg, homo-Lys, o His

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (25)..(25)
<223> Otra Información: Thr, Ser, Hse, Val, Ile, Leu, Phe, o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (26)..(26)
<223> Otra Información: Asn, Gln, Asp, o Glu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (27)..(27)
<223> Otra Información: Thr, Val, Ser, Phe, Ile, o Leu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (28)..(28)
<223> Otra Información: Gly o Ala

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (29)..(29)
<223> Otra Información: Ser, Hse, Thr, Val, Ile, Leu, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (30)..(30)
<223> Otra Información: Glu, Gly, Lys, Asn, Asp, Arg, homo-Arg, homo-Lys, His o Gln

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (31)..(31)
<223> Otra Información: Ala, Thr, Ser, Hse, Val, Ile, Leu, Phe, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (32)..(32)
<223> Otra Información: Phe, Pro, Tyr, Hse, Ser, Thr, o Hyp

<400> Secuencia: 64

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 65
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Ala, Cys, Asp, Phe, Ile, Lys, Ser, Thr, o ausente

<220> Característica:

<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Cys, Asp, Ser, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Asn, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Ala, Leu, Thr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ala o Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Thr, Ala, Ser, o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Cys, Lys, o Ala

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Ala, Val, Leu, o Met

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (9)..(9)
<223> Otra Información: Leu o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (10)..(10)
<223> Otra Información: Gly, His, o Gln

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Lys, Arg, Gln, o homo-Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (12)..(12)
<223> Otra Información: Leu, Trp, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (13)..(13)
<223> Otra Información: Ala, Phe, Asn, Gln, Ser, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Glu, Gly, Asn, Lys, Gln, o Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (15)..(15)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Ser, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (16)..(16)
<223> Otra Información: Leu o Phe

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (17)..(17)
<223> Otra Información: His, Gln, Ser, o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Lys, Arg, homo-Arg, Cit, o Orn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (19)..(19)
<223> Otra Información: Phe, Leu, Ser, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (20)..(20)
<223> Otra Información: His, Gln, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (21)..(21)
<223> Otra Información: Thr, Asn, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (22)..(22)
<223> Otra Información: Phe, Leu, Met, Val, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (24)..(24)
<223> Otra Información: Pro o Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (27)..(27)
<223> Otra Información: Thr o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (30)..(30)
<223> Otra Información: Glu, Gly, Lys, o Asn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (31)..(31)
<223> Otra Información: Ala o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (32)..(32)
<223> Otra Información: Phe, Pro, o Tyr

<400> Secuencia: 65

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa

20 25 30

<210> SEQ ID NO: 66
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Ala, Cys, Phe, Ile, Lys, Ser, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Cys, Asp, o Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Ala, Asp o Asn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Ala, Leu o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ala o Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Cys o Lys

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Ala o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (9)..(9)
<223> Otra Información: Leu o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (10)..(10)
<223> Otra Información: Gly, His, o Gln

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Lys, Arg, o homo-Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (13)..(13)
<223> Otra Información: Ala, Phe, Asn, Ser, o Thr

<220> Característica:

<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Glu, Gly, Asn, Gln, o Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (15)..(15)
<223> Otra Información: Ala, Glu, Phe, Leu, Ser, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (17)..(17)
<223> Otra Información: His, Ser, o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Lys, Arg, homo-Arg, Cit, o Orn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (19)..(19)
<223> Otra Información: Phe, Leu, o Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (20)..(20)
<223> Otra Información: His o Gln

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (21)..(21)
<223> Otra Información: Thr o Asn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (22)..(22)
<223> Otra Información: Phe, Leu, Met, Val, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (24)..(24)
<223> Otra Información: Pro o Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (27)..(27)
<223> Otra Información: Thr o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (30)..(30)
<223> Otra Información: Glu, Gly, Lys, o Asn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (31)..(31)
<223> Otra Información: Ala o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (32)..(32)
<223> Otra Información: Phe, Pro, o Tyr

<400> Secuencia: 66

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 67
<211> Longitud: 4
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 67

Leu Gln Thr Tyr
1

<210> SEQ ID NO: 68
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Ala, Cys, Asp, Phe, Lys, Thr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Ala, Cys, Asp, Ser, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Asn, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Ala, Leu, Thr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ala o Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Ala, Ser, Thr, o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Ala, Cys, o Lys

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Ala, Leu, Met, o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (9)..(9)
<223> Otra Información: Leu o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (10)..(10)
<223> Otra Información: Gly, His, o Gln

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Lys, Gln, o Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (12)..(12)
<223> Otra Información: Ley, Trp, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (13)..(13)
<223> Otra Información: Ala, Asn, Gln, Ser, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Glu, Gly, Lys, Asn, Gln, o Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (15)..(15)
<223> Otra Información: Ala, Asp, Glu, Phe, Leu, Ser, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (16)..(16)
<223> Otra Información: Phe o Leu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (17)..(17)
<223> Otra Información: His, Gln, Ser o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Lys o Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (19)..(19)
<223> Otra Información: Phe, Leu, Ser, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (20)..(20)
<223> Otra Información: His, Lys, Gln, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (21)..(21)
<223> Otra Información: Gln, Thr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC

<222> Ubicación: (22)..(22)
<223> Otra Información: Phe, Leu, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (24)..(24)
<223> Otra Información: Pro o Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (27)..(27)
<223> Otra Información: Thr o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (30)..(30)
<223> Otra Información: Glu, Lys o Asn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (31)..(31)
<223> Otra Información: Ala o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (32)..(32)
<223> Otra Información: Phe, Tyr, o ausente

<400> Secuencia: 68

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Xaa Gly Ser Xaa Xaa Xaa
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 69
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<223> Otra Información: residuos 1 y 8 son residuos de aminoácidos independientemente seleccionados que tienen cadenas laterales que están químicamente unidas entre sí para formar un enlace intramolecular

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: aminoácido variable

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Ala, Gly, Ser, Asp o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Asn, Ala, Asp, Gly o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ala, Leu, Thr, o Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Ala, Ser, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Ala, Ser, Val, Hse, Ahb, Ahp, D-Thr, Thr, o a derivative thereof

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: aminoácido variable

<400> Secuencia: 69

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> SEQ ID NO: 70
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Gly o Aib

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC

<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Lys, Arg, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, o Lys(for)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (12)..(12)
<223> Otra Información: Glu o Phe

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: His o Aib

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (15)..(15)
<223> Otra Información: Lys, Arg, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, Lys(for), o Lys(PEG
5000)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (19)..(19)
<223> Otra Información: Tyr o Leu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (21)..(21)
<223> Otra Información: Arg o Pro

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (25)..(25)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (26)..(26)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (27)..(27)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (28)..(28)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<400> Secuencia: 70

Xaa Xaa Xaa Xaa Val Leu Xaa Xaa Leu Ser Gln Xaa Leu Xaa Xaa Leu
1 5 10 15

Gln Thr Xaa Pro Xaa Thr Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> SEQ ID NO: 71
<211> Longitud: 11
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Lys, Tyr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Ser, Pro, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Ser, Pro, Arg, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Thr o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Asn o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Val, Thr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Ser o Glu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (9)..(9)
<223> Otra Información: Asn, Lys, o Gly

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (10)..(10)
<223> Otra Información: Thr, Phe, o Ala

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Tyr, Phe, Pro, o ausente

<400> Secuencia: 71

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 72
<211> Longitud: 8
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC

<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: aminoácido variable

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Cualquier aminoácido o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Ala, Gly, Ser, Asp o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Asn, Ala, Asp, Gly o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ala, Leu, Thr, o Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Ala, Ser, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Ala, Ser, Val, Hse, Ahb, Ahp, D-Thr, Thr, o a derivative thereof

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: aminoácido variable

<400> Secuencia: 72

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> SEQ ID NO: 73
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Ala o Val

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Thr, Met o Leu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Gln, Gly, o His

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (9)..(9)
<223> Otra Información: Leu o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (10)..(10)
<223> Otra Información: Ala, Thr, Asn, Phe, Tyr, Ser, o Thr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Asn, Arg, Ala, Asp, Glu, Gln, Thr, o Gly

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (12)..(12)
<223> Otra Información: Phe, Leu, Ser, Glu, Ala, Asp, o Tyr

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (13)..(13)
<223> Otra Información: Leu o Asp

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: Val, His, Ser, Phe, o Aib

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (15)..(15)
<223> Otra Información: His, Arg, Lys, Orn, homo-Arg, Cit, homo-Lys, Lys(for), o
Lys(PEG5000)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (16)..(16)
<223> Otra Información: Leu, Ser o Phe

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (17)..(17)
<223> Otra Información: Gln o His

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Thr o Asn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (19)..(19)
<223> Otra Información: Tyr, Val, Phe, Leu o Met

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (21)..(21)
<223> Otra Información: Arg o Pro

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (25)..(25)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (26)..(26)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (27)..(27)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (28)..(28)
<223> Otra Información: Aminoácido variable o ausente

<400> Secuencia: 73

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Pro Xaa Thr Asn Thr Xaa Xaa Xaa Xaa
20 25

<210> SEQ ID NO: 74
<211> Longitud: 11
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Lys, Tyr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Ser, Pro, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (3)..(3)
<223> Otra Información: Ser, Pro, Arg, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Thr o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (5)..(5)
<223> Otra Información: Asn o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Val, Thr, o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Ser o Glu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (9)..(9)
<223> Otra Información: Asn, Lys, o Gly

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (10)..(10)
<223> Otra Información: Thr, Phe, o Ala

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Tyr, Phe, Pro, o ausente

<400> Secuencia: 74

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> SEQ ID NO: 75
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 75

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 76
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 76

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 77
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 77

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Pro Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 78
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 78

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 79
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 79

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 80
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 80

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 81
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 81

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 82
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 82

Lys Cys Asn Ala Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 83
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 83

Lys Cys Asn Thr Ala Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 84
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 84

Cys Ala Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 85
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Isocaproil-Ser

<400> Secuencia: 85

Ser Thr Ala Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His Arg Leu Gln
1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 86
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 86

Cys Ser Asn Ala Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 87
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 87

Cys Ser Asn Leu Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 88
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 88

Cys Ser Asn Leu Ser Ala Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 89
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 89

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 90
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 90

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 91
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 91

Cys Ser Ala Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 92
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Ac-Agy

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Agy

<400> Secuencia: 92

Xaa Ser Asn Leu Ser Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 93
<211> Longitud: 27
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Isocaproil-Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Aib

<400> Secuencia: 93

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Arg Leu Ser Gln Glu Leu Arg Leu Gln Thr
1 5 10 15

Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25

<210> SEQ ID NO: 94
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Isocaproil-Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Lys(For)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: Lys(For)

<400> Secuencia: 94

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

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25

<210> SEQ ID NO: 95
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Isocaproil-Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Aib

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Lys(For)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (13)..(13)
<223> Otra Información: Aib

<220> Característica:

<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: Lys(For)

<400> Secuencia: 95

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln
1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 96
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Isocaproil-Ser

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Aib

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Lys(For)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (13)..(13)
<223> Otra Información: Aib

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (14)..(14)
<223> Otra Información: Lys(For)

<400> Secuencia: 96

Ser Thr Ala Val Leu Xaa Lys Leu Ser Gln Glu Leu Xaa Lys Leu Gln
1 5 10 15

Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 97
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 97

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Leu Leu Gln Gln Leu Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Gln Lys Leu Lys Gln Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 98
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 98

Lys Cys Asn Thr Ala Ser Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 99
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 99

Lys Cys Asn Thr Ala Val Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 100
<211> Longitud: 29
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 100

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 101
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Lys(For)

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Lys(For)

<400> Secuencia: 101

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 102
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: D-Thr

<400> Secuencia: 102

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 103
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: dAh

<400> Secuencia: 103

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> SEQ ID NO: 104
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Ac-Ala

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Lys(PEG5000)

<400> Secuencia: 104

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 105
<211> Longitud: 35
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 105

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser
20 25 30

Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 106
<211> Longitud: 36
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 106

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Leu Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> SEQ ID NO: 107
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 107

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 108
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 108

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 109
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 109

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 110
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

4&S

<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 110

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 111
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 111

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 112
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Hse

<400> Secuencia: 112

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 113
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Ahb

<400> Secuencia: 113

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 114
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Ahp

<400> Secuencia: 114

Lys Cys Asn Thr Ala Xaa Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 115
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (6)..(6)
<223> Otra Información: Thr(OPO3H2)

<400> Secuencia: 115

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 116
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:

<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Orn

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Orn

<400> Secuencia: 116

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 117
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Cit

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Cit

<400> Secuencia: 117

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 118
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: homo-Lys

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: homo-Lys

<400> Secuencia: 118

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 119
<211> Longitud: 33
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: L-Octilglicina

<400> Secuencia: 119

Xaa Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu
1 5 10 15

Leu His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Tyr

<210> SEQ ID NO: 120
<211> Longitud: 31
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: N-3,6-dioxaoctanoil-Cys

<400> Secuencia: 120

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 121
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 121

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Met Leu Gly Arg Tyr Thr Gln Asp Phe
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 122
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 122

Asp Ser Asn Leu Ser Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 123
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 123

Lys Asp Asn Thr Ala Thr Lys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 124
<211> Longitud: 31
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 124

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 125
<211> Longitud: 33
<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (33)..(33)
<223> Otra Información: 9Anc

<400> Secuencia: 125

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> SEQ ID NO: 126
<211> Longitud: 33
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (33)..(33)
<223> Otra Información: L-octilglicina

<400> Secuencia: 126

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> SEQ ID NO: 127
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: N-isocaproil-Lys

<400> Secuencia: 127

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 128
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: homo-Arg

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: homo-Arg

<400> Secuencia: 128

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 129
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 129

Phe Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 130
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)

<223> Otra Información: Cit

<400> Secuencia: 130

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 131
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (18)..(18)
<223> Otra Información: Orn

<400> Secuencia: 131

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Xaa Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 132
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 132

Ile Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 133
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: L-Octilglicine

<400> Secuencia: 133

Xaa Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 134
<211> Longitud: 31
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Isocaproil-Cys

<400> Secuencia: 134

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 135
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (11)..(11)
<223> Otra Información: Cit

<400> Secuencia: 135

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Xaa Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 136
<211> Longitud: 33
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:

<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (33)..(33)
<223> Otra Información: 4ABU

<400> Secuencia: 136

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> SEQ ID NO: 137
<211> Longitud: 33
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Isocaproil-Lys

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (33)..(33)
<223> Otra Información: 4ABU

<400> Secuencia: 137

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

Xaa

<210> SEQ ID NO: 138
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 138

Lys Cys Asn Thr Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 139
<211> Longitud: 31
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 139

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Thr Asn Val Gly Ser Glu Ala Phe
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 140
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 140

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Arg Ser Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 141
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 141

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 142
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 142

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 143
<211> Longitud: 30
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 143

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 144
<211> Longitud: 33
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 144

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Asn Phe Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr
20 25 30

Tyr

<210> SEQ ID NO: 145
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 145

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Glu Thr Phe
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 146
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 146

Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 147
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 147

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Lys Ala Phe
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 148
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 148

Lys Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 149
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 149

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Ala Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 150

<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 150

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Ala Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 151
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 151

Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 152
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 152

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Met Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 153
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 153

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Val Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr

20 25 30

<210> SEQ ID NO: 154
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 154

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Asn Glu Tyr Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 155
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 155

Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 156
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 156

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Thr Glu Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 157
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 157

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Glu Phe Leu

1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 158
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 158

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Thr Asp Tyr Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 159
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 159

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Gln Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 160
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 160

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Phe Gln Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 161
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 161

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Phe His Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 162
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 162

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Phe Gln Thr Phe Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 163
<211> Longitud: 31
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 163

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Asp Phe Leu His
1 5 10 15

Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 164
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 164

Lys Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 165
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT

<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 165

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Phe Asp Phe Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 166
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 166

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ala Ala Ala Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 167
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 167

Thr Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 168
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 168

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 169
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 169

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 170
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 170

Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 171
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 171

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> SEQ ID NO: 172
<211> Longitud: 25
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 172

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25

<210> SEQ ID NO: 173
<211> Longitud: 25
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 173

Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 174
<211> Longitud: 25
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Ala o ausente

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (4)..(4)
<223> Otra Información: Arg, Gln, Lys, Asn o Leu

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (8)..(8)
<223> Otra Información: Gln, Glu, Asn, Asp o Phe

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (22)..(22)
<223> Otra Información: Ala o Ser

<400> Secuencia: 174

Xaa Thr Gln Xaa Leu Ala Asn Xaa Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Xaa Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 175
<211> Longitud: 25
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: acetil-Ala

<400> Secuencia: 175

Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 176
<211> Longitud: 25
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 176

Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 177
<211> Longitud: 25
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 177

Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 178
<211> Longitud: 25
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 178

Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Gln Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 179
<211> Longitud: 25
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 179

Ala Thr Gln Leu Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 180
<211> Longitud: 25
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 180

Ala Thr Gln Gln Leu Ala Asn Glu Leu Val Arg Leu Gln Thr Tyr Pro
1 5 10 15

Arg Thr Asn Val Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25

<210> SEQ ID NO: 181
<211> Longitud: 39
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Heloderma horridum

<400> Secuencia: 181

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> SEQ ID NO: 182
<211> Longitud: 39
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Heloderma spectum

<400> Secuencia: 182

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> SEQ ID NO: 183
<211> Longitud: 39
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 183

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> SEQ ID NO: 184
<211> Longitud: 39
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 184

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> SEQ ID NO: 185
<211> Longitud: 39
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 185

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> SEQ ID NO: 186
<211> Longitud: 30
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 186

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

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

<210> SEQ ID NO: 187
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 187

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

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

<210> SEQ ID NO: 188
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 188

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

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

<210> SEQ ID NO: 189
<211> Longitud: 28
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:

<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 189

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

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

<210> SEQ ID NO: 190
<211> Longitud: 39
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 190

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

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

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> SEQ ID NO: 191
<211> Longitud: 147
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<400> Secuencia: 191

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> SEQ ID NO: 192
<211> Longitud: 32
<212> Tipo: PRT
<213> Organismo: Secuencia Artificial

<220> Característica:
<223> Otra Información: Construcción de péptido sintético

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: MOD_RES
<222> Ubicación: (1)..(1)
<223> Otra Información: Ac-Lys

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (2)..(2)
<223> Otra Información: Agy

<220> Característica:
<221> Nombre/Clave: CARACTERISTICA_MISC
<222> Ubicación: (7)..(7)
<223> Otra Información: Agy

<400> Secuencia: 192

Lys Xaa Asn Thr Ala Thr Xaa Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

S11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/084733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K38/22 A61K45/06 A61P3/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; June 2007 (2007-06), ROTH JONATHAN D ET AL: "Responsiveness to leptin restored by amylin in diet induced obese (DIO) rats: Magnitude and mechanisms of synergy" XP002490796 Database accession no. PREV200700476531 abstract & DIABETES, vol. 56, no. Suppl. 1, June 2007 (2007-06), page A72, 67TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-DIABETES-ASSOCIATION; CHICAGO, IL, USA; JUNE 22 -26, 2007 ISSN: 0012-1797 -/--	1,2,10, 71,72

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 August 2008	18/08/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Mateo Rosell, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/084733

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	-& ROTH JONATHAN D ET AL: "Responsiveness to leptin restored by amylin in diet induced obese (DIO) rats: Magnitude and mechanisms of synergy" DIABETES, [Online] June 2007 (2007-06), XP002490794 INTERNET CITATION Retrieved from the Internet: URL:http://professional.diabetes.org/Abstracts_Display.aspx?TYP=1&CID=55418> 67th Annual Meeting of the American-Diabetes-Association; Chicago, IL, USA; June 22 -26, 2007 Abstract Number: 0277-OR abstract	
X	WO 2007/055728 A (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]; ROTH JONATHAN [US]; ANDERSON CHRISTEN) 18 May 2007 (2007-05-18) page 2, paragraph 9 - page 3, paragraph 14 page 4, paragraphs 16,17 page 5, paragraph 19 - page 6, paragraph 23 page 29, paragraph 124 - page 66, paragraph 222; examples 1-8	1-4,6,7, 10-76
X	WO 2007/055743 A (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]; ROTH JONATHAN [US]; BARON ALAIN [US];) 18 May 2007 (2007-05-18) page 4, paragraph 11 - page 5, paragraph 14 page 31, paragraph 126 - page 69, paragraph 224; examples 1-8	1-4,6,7, 10-76
X	WO 98/30231 A (AMYLIN PHARMACEUTICALS INC [US]) 16 July 1998 (1998-07-16) page 1, lines 10-14	33
Y	page 13, line 12 - page 14, line 10; claims 19,31	33
Y	WO 00/25806 A (ARONNE LOUIS J [US]) 11 May 2000 (2000-05-11) page 3, line 18 - page 5, line 27; claims 2-9; example 1	1,33
Y	WO 2005/049088 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; HOLMES DAVID GRENVILLE [C) 2 June 2005 (2005-06-02) abstract page 2, paragraph 5 page 3, last paragraph - page 11, last paragraph	1,32

-/--

SL3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/084733

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/009015 A (MERCK & CO INC [US]; BANYU PHARMA CO LTD [JP]; MACNEIL DOUGLAS J [US];) 29 January 2004 (2004-01-29) abstract page 3, line 26 - page 4, line 28; claim 2	1,32
Y	MATSON C A ET AL: "SYNERGY BETWEEN LEPTIN AND CHOLECYSTOLININ (CCK) TO CONTROL DAILY CALORIC INTAKE" PEPTIDES, ELSEVIER, AMSTERDAM, vol. 18, no. 8, 1 January 1997 (1997-01-01), pages 1275-1278, XP009070457 ISSN: 0196-9781 the whole document	1,32
Y	MATSON C A ET AL: "Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: REGULATORY, INTEGRATIVE ANDCOMPARATIVE PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 278, no. 4, 1 April 2000 (2000-04-01), pages R882-R890, XP002393563 ISSN: 0363-6119 the whole document	1,32
P,X	ROTH J D ET AL: "Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: Evidence from nonclinical and clinical studies" PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA 20080520 US, vol. 105, no. 20, 20 May 2008 (2008-05-20), pages 7257-7262, XP002490795 ISSN: 0027-8424 1091-6490 the whole document	1;2,5,9, 10,32, 33,71,72

S14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/084733

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007055728 A	18-05-2007	AU 2006312307 A1	18-05-2007
WO 2007055743 A	18-05-2007	NONE	
WO 9830231 A	16-07-1998	AT 304864 T	15-10-2005
		AU 739020 B2	04-10-2001
		AU 6239498 A	03-08-1998
		CA 2277112 A1	16-07-1998
		DE 69831673 D1	27-10-2005
		DE 69831673 T2	22-06-2006
		DK 0996459 T3	16-01-2006
		EP 0996459 A1	03-05-2000
		ES 2247676 T3	01-03-2006
		HK 1025252 A1	25-11-2005
		JP 2002508742 T	19-03-2002
		LU 91342 A9	06-12-2007
		NL 300281 I1	03-09-2007
WO 0025806 A	11-05-2000	NONE	
WO 2005049088 A	02-06-2005	AU 2004290896 A1	02-06-2005
		BR PI0416627 A	16-01-2007
		CA 2545514 A1	02-06-2005
		CN 1901938 A	24-01-2007
		EP 1687030 A2	09-08-2006
		JP 2007511486 T	10-05-2007
		KR 20060109912 A	23-10-2006
		MX PA06005596 A	11-08-2006
WO 2004009015 A	29-01-2004	AU 2003253925 A1	09-02-2004
		CA 2492225 A1	29-01-2004
		EP 1534074 A2	01-06-2005
		JP 2005533849 T	10-11-2005

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) ***Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***	(51) Int Cl: **A61K 038/022** (71)Solicitante(s) **AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.** (72) Inventor(es) **JONATHAN DAVID ROTH Y OTROS** (74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 14/06/2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14/11/2007 No. de solicitud PCT/US2007/084733	(87) Publicación internacional Fecha: 22/05/2009 N° publicación: ***WO 2009/064298 A1***

(54) Titulo: **METODOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y ENFERMEDADES Y TRASTORNOS RELACIONADOS CON LA OBESIDAD**

Reivindicación(es):

1.- Un método de tratamiento de la obesidad en un sujeto, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina; y en donde el peso corporal del sujeto se reduce por lo menos 10%.

2.- Un método de reducción del peso corporal de un sujeto, que comprende administrar periféricamente cantidades terapéuticamente efectivas de por lo menos dos agentes antiobesidad diferentes, en donde por lo menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina o un agonista de amilina, y por lo menos un agente antiobesidad es una leptina, un derivado de leptina o un agonista de leptina; y en donde los agentes antiobesidad se administran en cantidades efectivas para reducir por lo menos 10% el peso corporal del sujeto.

3.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado además porque el agente antiobesidad de amilina es un agonista de amilina.

4.- El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque el agonista de amilina comprende un análogo de amilina.

5.- El método de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado además porque el análogo de amilina comprende pramlintida.

6.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque el agente antiobesidad de leptina es un agonista de leptina.

7.- El método de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque el agonista de leptina comprende un análogo de leptina.

8.- El método de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque el análogo de leptina comprende leptina humana madura.

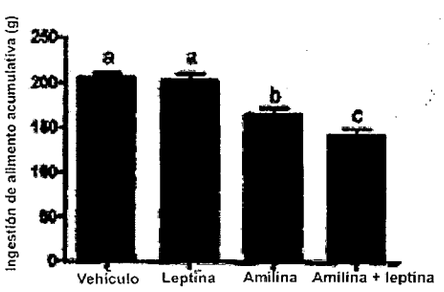
9.- El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado además porque el análogo de leptina comprende metreleptina.

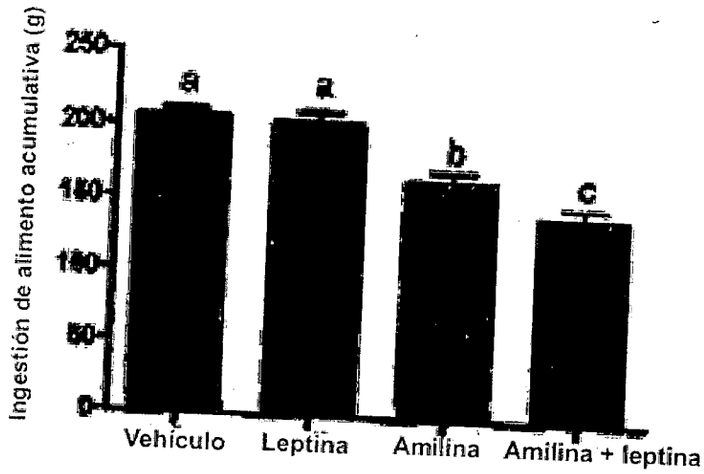
10.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado además porque la cantidad efectiva del agente de amilina y la cantidad efectiva del agente de leptina comprenden una cantidad tal que cuando se administra a dicho sujeto el agente de amilina en combinación con el agente de leptina, se obtiene una pérdida de peso mayor que la pérdida de peso obtenida cuando se administra cualquier agente solo.

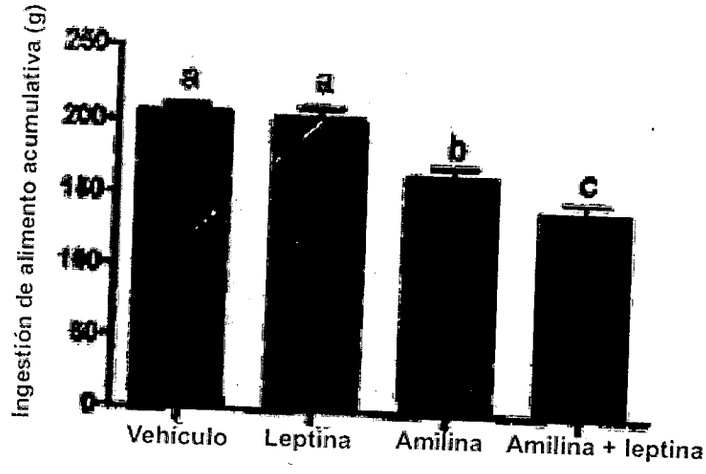
11.- El método de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado además porque los dos agentes se administran al mismo tiempo.

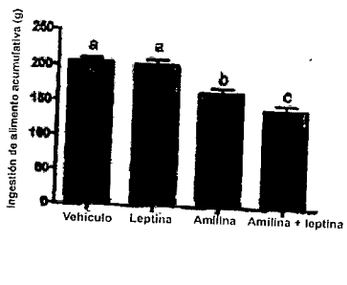
12.- El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque los dos agentes se mezclan entre sí.

13.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado además porque el análogo de amilina o agonista de amilina se administra a una dosis de 90 microgramos a 400 microgramos, dos veces al día.




Ingestión de alimento acumulativa (g)
250
200
150
100
50
0
a
a
b
c
Vehículo
Leptina
Amilina
Amilina + leptina


Ingestión de alimento acumulativa (g)
250
200
150
100
50
0
a
a
b
c
Vehículo
Leptina
Amilina
Amilina + leptina


Ingestión de alimento acumulativa (g)
250
200
150
100
50
0
a
a
b
c
Vehículo
Leptina
Amilina
Amilina + leptina

517

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 40,460
FECHA : MAYO 19 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-070926- -00000-0000
Fecha: 2010-06-11 16:05:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 520

***** C O N S I G N A C I O N *****

0

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664652	18/05/2010	27,147,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Clo 17695-891-0019

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-070926- -00000-0000

Fecha: 2010-06-11 16:05:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 520

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 44,074
FECHA : MAYO 31 DE 2010

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664685	31/05/2010	29,477,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819,000.00
		TOTAL : $	819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 1695-891001-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 44,073
FECHA : MAYO 31 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-070926- -00000-0000
Fecha: 2010-06-11 16:05:49 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 520

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664685	31/05/2010	29,477,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES		819,000.00
		TOTAL :	$	819,000.00

SON: OCHOCIENTOS DIEZ Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Cdo 17695-891-001-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 46,644
FECHA : JUNIO 8 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-070926- -00000-0000
Fecha: 2010-06-11 16:05:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 520

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175542430	08/06/2010	39,560,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	PENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	*** N.CREACION PRORROGA DE TERMINOS O	83,000.00
		TOTAL : $	83,000.00

SON: OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Odo 17695-841-001-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-070926- -00000-0000

Fecha: 2010-06-11 16:05:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 520

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ADMISIÓ

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☑ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☑ Indicación que se solicita una PCT
- ☑ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☑ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☑ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☑ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

572

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 070926
	Solicitud internacional	PCT/US2007/084733
	Fecha inicio fase nacional	14/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	0 7 8 9 7

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continua en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 18 JUN. 2010.
adpa11