

FIG. 1A

Nombre de Compuesto	SEQ ID NO:	Amino Acido 108	Peso en Mol de PEG	Aminoácidos 108-149	Aminoácidos 169-181
Compuesto 1	101	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGNKSPhRDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VGPSQGRSPSYAS
Compuesto 2	102	Q	n/a	SEAHGLPLHL-GSG-----RGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 3	103	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGNKSPhRDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 4	104	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGKKSPhRDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 5	105	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGDKS--RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 6	106	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGHKS--RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 7	107	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGDKSPhRDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 8	108	Q	n/a	SEAHGLPLHL-GSG-----ARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 9	109	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGQKSPhRDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 10	110	Q	n/a	SEAHGLPLHL-GSG-----GPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 11	111	Q	n/a	SEAHGLPLHL-GSGH--RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 12	112	Q	n/a	SEAHGLPLHLPHHSG--RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 13	113	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGKDS--QDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 14	114	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGHKS--RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 15	115	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGHKS--RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 16	116	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGHKS--RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	V-PSQGRSPSYAS
Compuesto 17	117	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGHKS--RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VG-SQGRSPSYAS
Compuesto 18	118	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGNKSPhRDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEP-----
Compuesto 19	119	Q	n/a	SEAHGLPLHL-GSGP-HRDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 20	120	Q	n/a	SEAHGLPLHL-GGH---RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 21	121	Q	n/a	SEAHGLPLHL-GSG---RDPAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 22	122	Q	n/a	SEAHGLPLHLSGG-----PAPRGPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 23	123	Q	n/a	SEAHGLPLHL-GG-----GPARFPLPGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS

FIG. 1B

Nombre de Compuesto!	SEQ ID NO:	Amino Ácido 108	Peso en Mol de PEG	Aminoácidos 109-149	Aminoácidos 169-181
Compuesto 24	124	Q	n/a	SEAHGLPLHLPG-----G--RFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 25	125	Q	n/a	SEAHGLPLHLPL-SG-----G--RFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 26	126	Q	n/a	SEAHGLPLH-SGG-----PAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 27	127	Q	n/a	SEAHGLPLH--GG-----GPAREFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 28	128	Q	n/a	SEAHGLP-H--GG-----RFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 29	129	Q	n/a	SEAHGLP-H-SGG-----RFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 30	130	Q	n/a	SEAHGLP-H--GG-----RFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 31	131	Q	n/a	SEAHGLPLHL-GSG-----GPAREFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto 32	132	Q	n/a	SEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLGLPPALPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 1	201	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHLPGNKSPHRDPAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 2	202	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHL-GSG-----RGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 5	205	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHLPGDKS--RDPAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 6	206	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHLPGHKS--RDPAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 10	210	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHL-GSG-----GPAREFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 11	211	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHL-GSGH--RDPAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 12	212	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHLPHHSG--RDPAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 19	219	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHL-GSGP-HRDPAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 20	220	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHL-GGH---RDPAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 21	221	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHL-GSG---RDPAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 22	222	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHLSGG-----PAPRGPARFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS
Compuesto Pegilado 23	223	pAF	30 kDa	SEAHGLPLHL-GG-----GPAREFLPLGLPPAPPEP	VEPSQGRSPSYAS

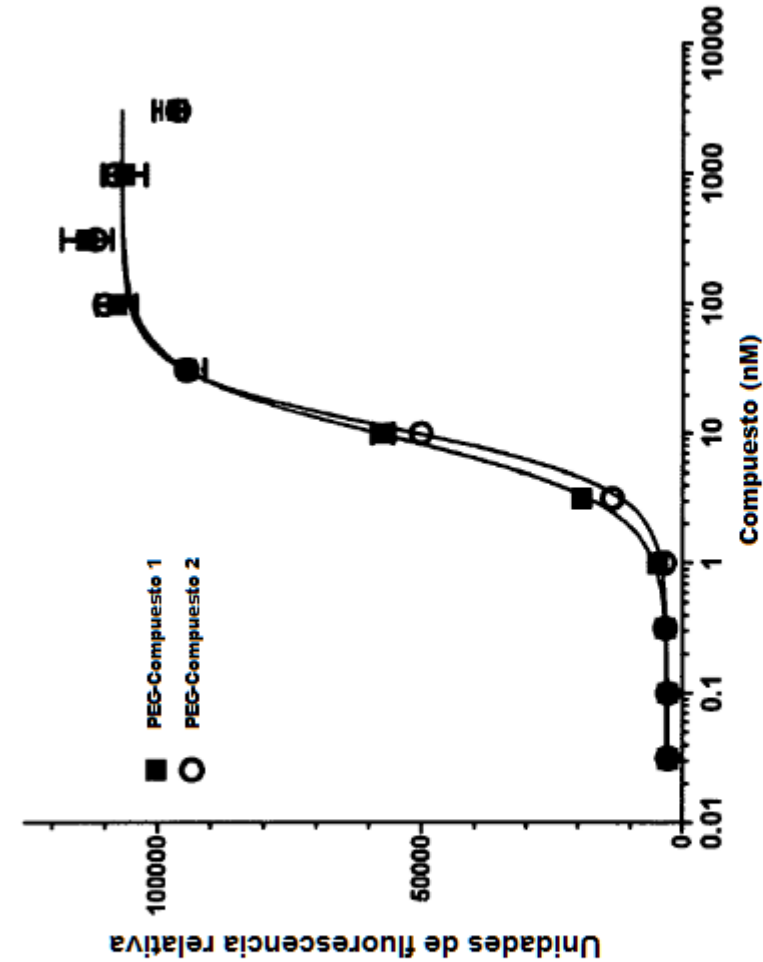


FIG. 2

Datos de Sumario (n=4)			
Parámetro	PEG-Compuesto 1	PEG-Compuesto 2	
Media pEC ₅₀ ± D.E. (M)	7.85 ± 0.26	7.74 ± 0.28	
EC ₅₀ Media Geo. (95% CI) (nM)	14 (5 - 37)	18 (6 - 51)	

FIG. 3

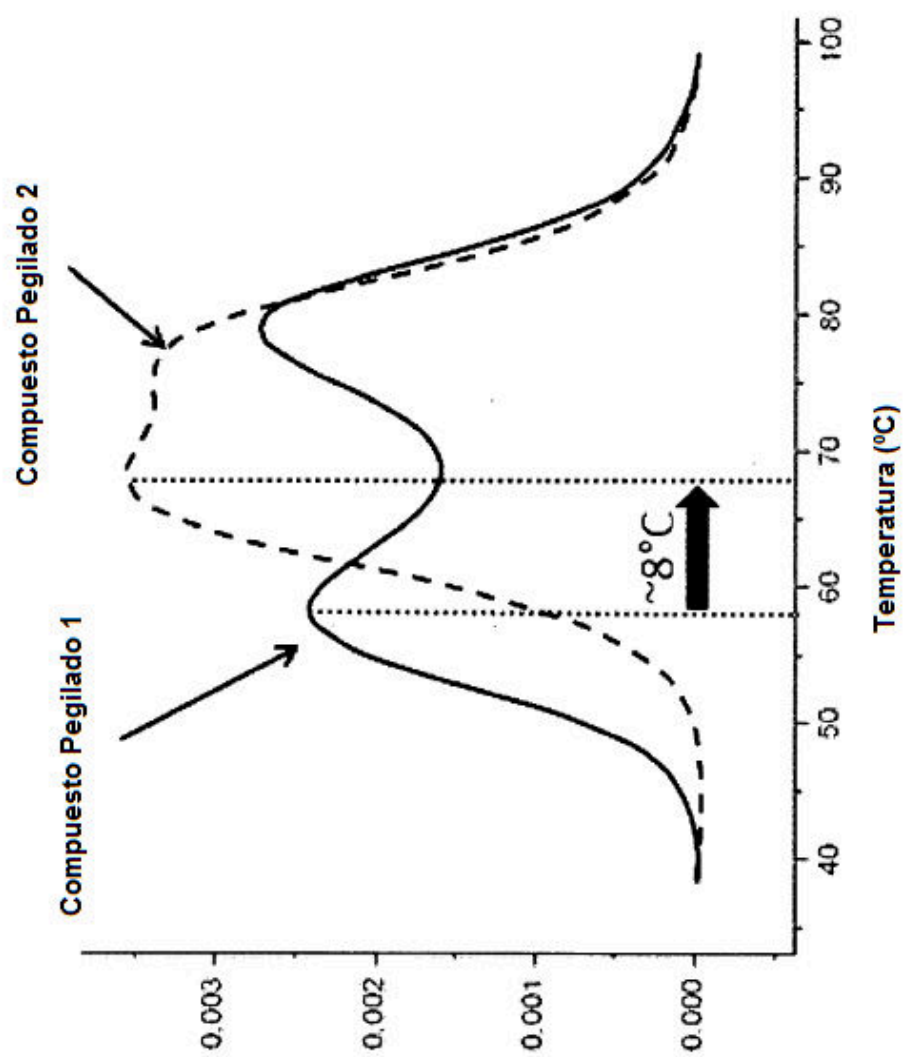


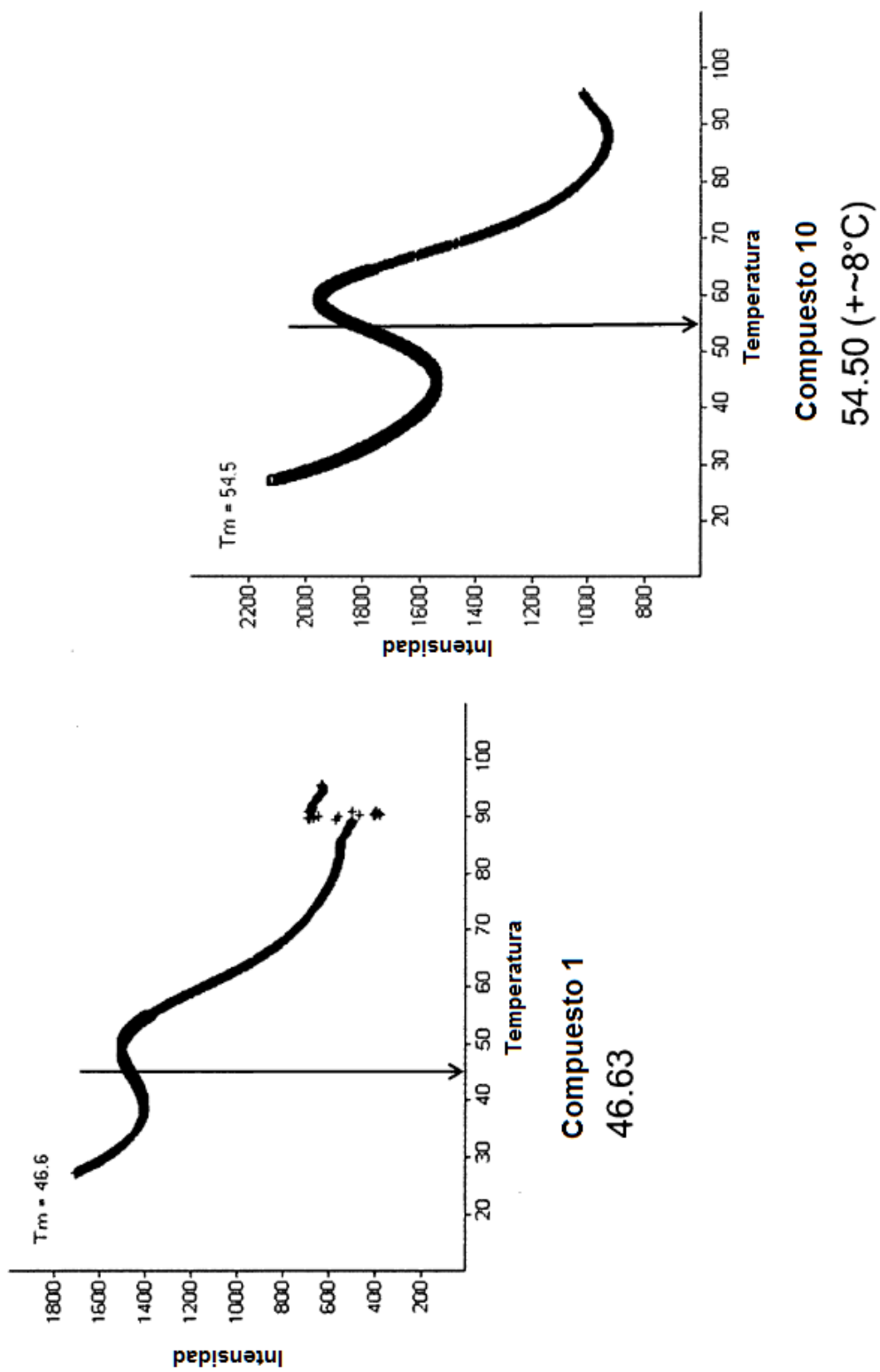
FIG. 4.

FIG. 5A

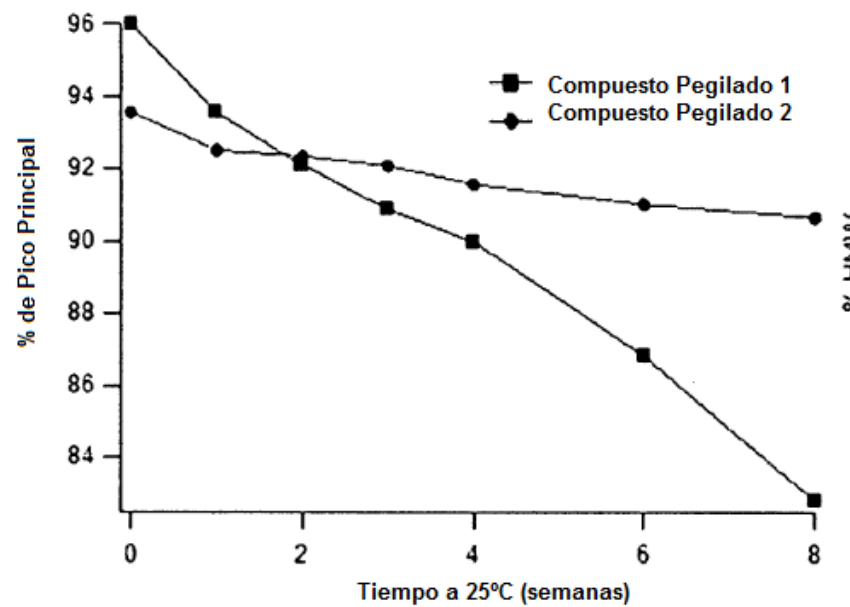
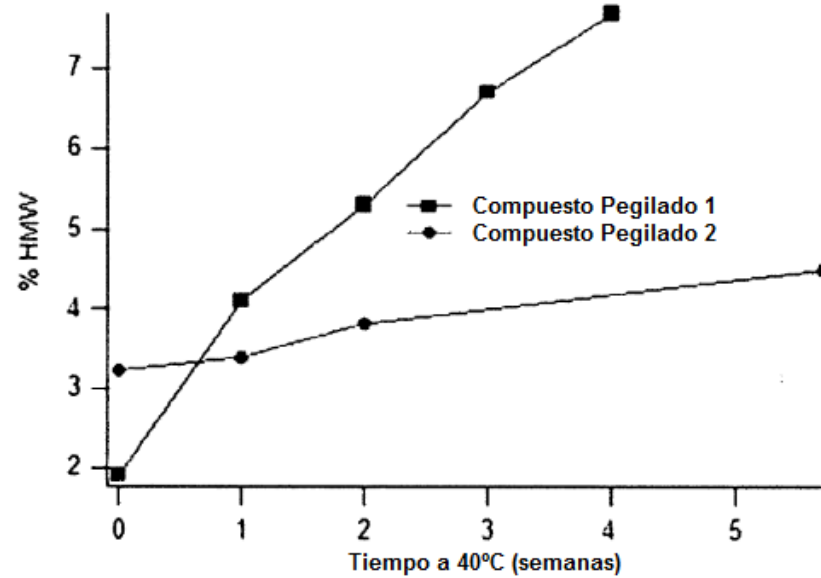


FIG. 5B



Amortiguador de Sacarosa/Histidina pH 7.0
7.5 mg/mL de proteína

FIG. 6A

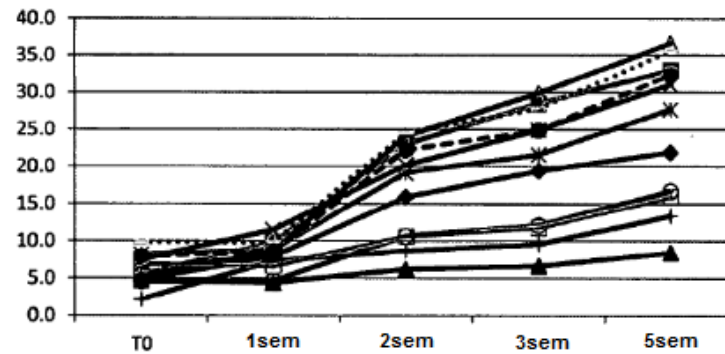


FIG. 6B

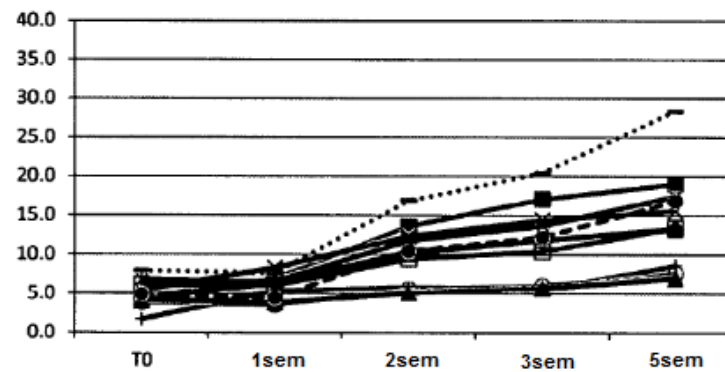
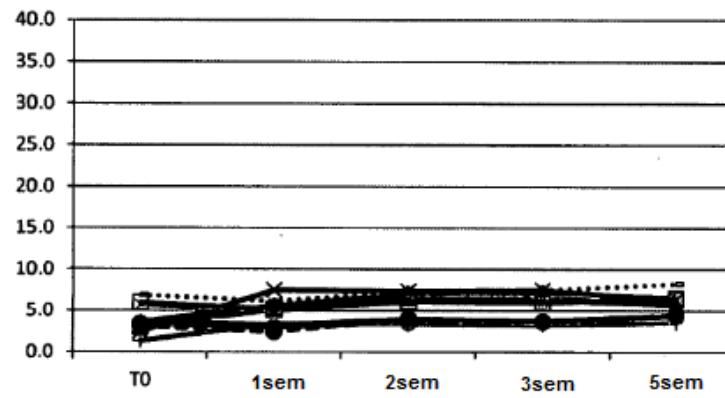


FIG. 6C



- ◆ Compuesto Pegilado 5
- Compuesto Pegilado 11
- ▲ Compuesto Pegilado 12
- ✕ Compuesto Pegilado 6
- + Compuesto Pegilado 10
- ... Compuesto Pegilado 13
- ✦ Compuesto Pegilado 20
- Compuesto Pegilado 21
- Compuesto Pegilado 22
- ◆ Compuesto Pegilado 2
- ◆ Compuesto Pegilado 1

FIG. 7A

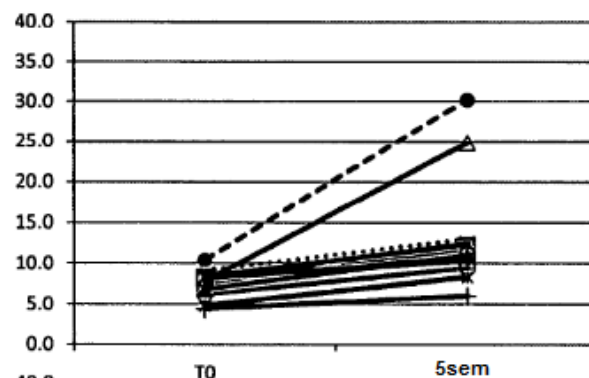


FIG. 7B

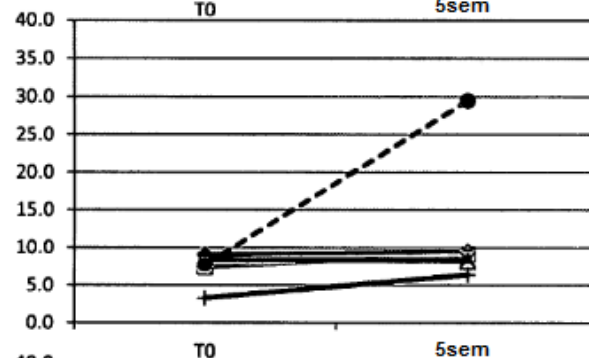
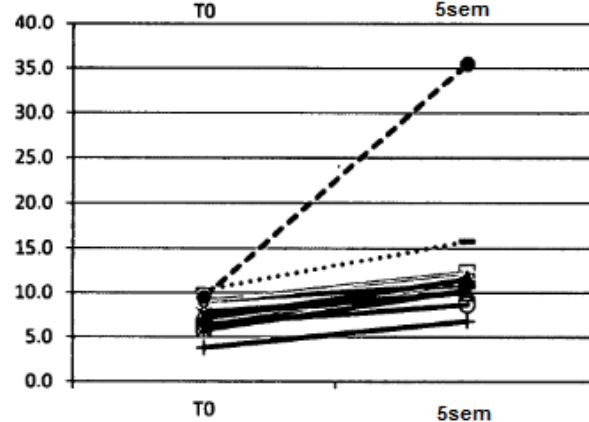


FIG. 7C



- Compuesto Pegilado 5
- Compuesto Pegilado 11
- △— Compuesto Pegilado 12
- ×— Compuesto Pegilado 6
- +— Compuesto Pegilado 10
- ...— Compuesto Pegilado 13
- *— Compuesto Pegilado 20
- ◇— Compuesto Pegilado 21
- Compuesto Pegilado 22
- Compuesto Pegilado 2
- Compuesto Pegilado 1

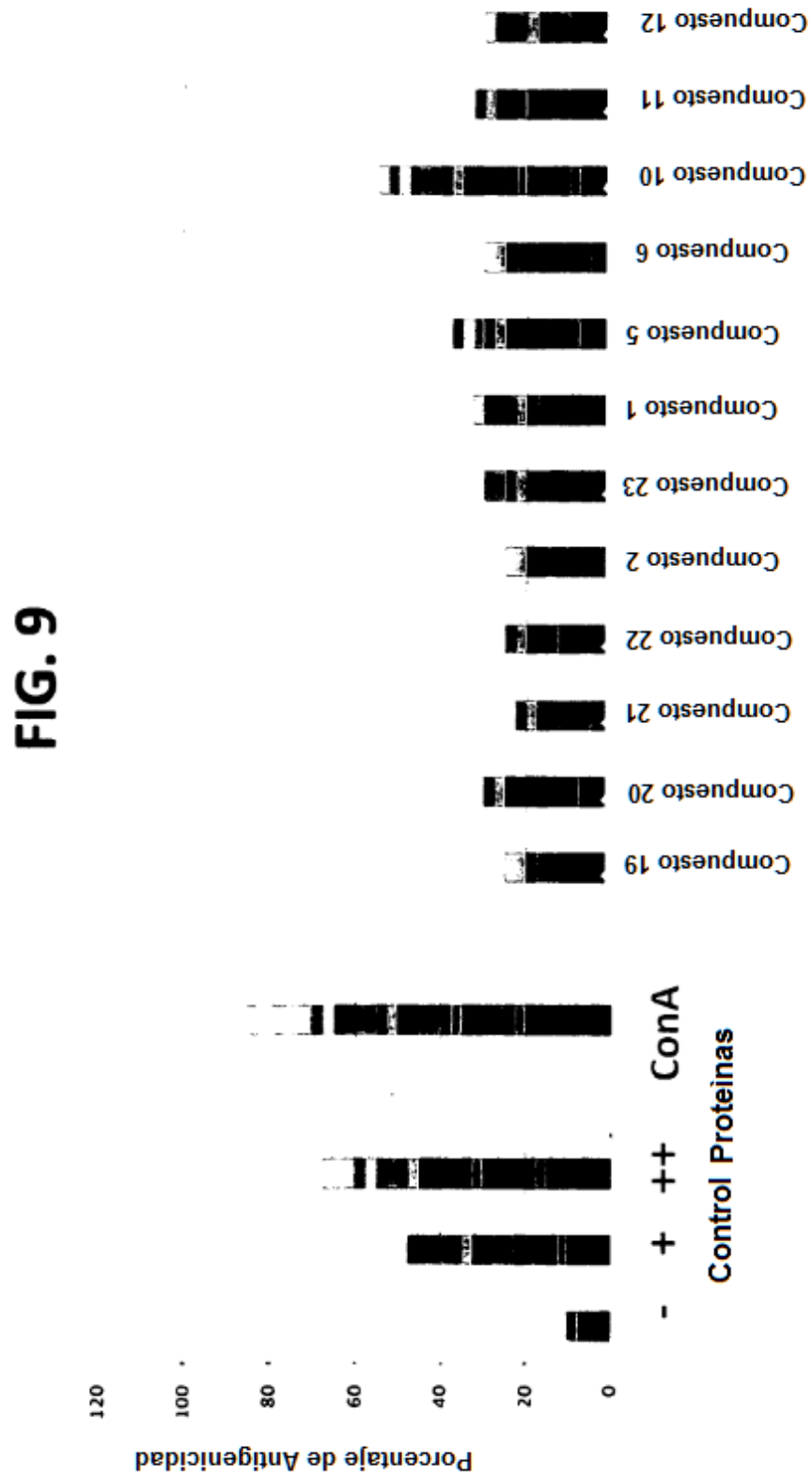
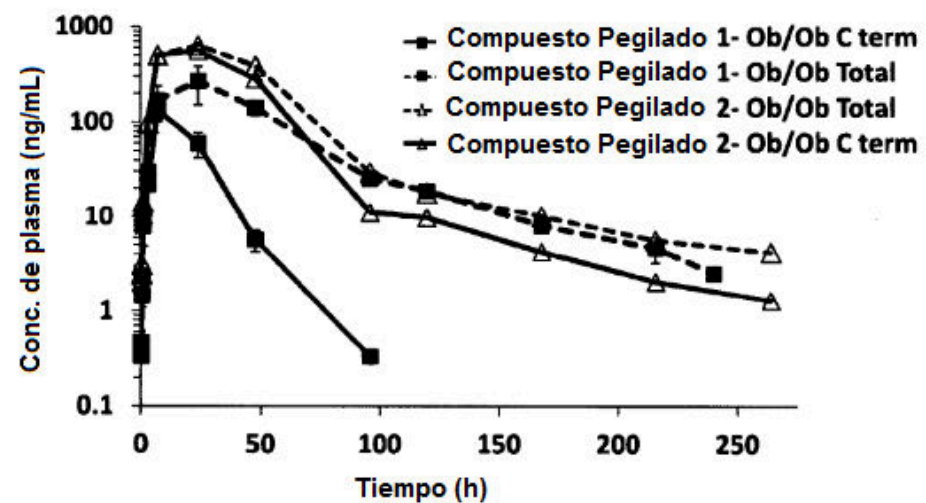


FIG. 10A



Parámetros de PK de Compuesto Pegilado 1 en ratones ob/ob			
Parámetros de PK	Unidades	C-term (Activo)	Total
Cmáx	ng/mL	133	267.9
Tmáx	h	7	24
AUCtot	µg/mL*h	2.6	13.8
Rel AUC	Activo/Total	0.18	

FIG. 10B

Parámetros de PK de Compuesto Pegilado 2 en ratones ob/ob			
Parámetros de PK	Unidades	C-term (Activo)	Total
Cmáx	ng/mL	560.5	629
Tmáx	h	24	24
AUCtot	µg/mL*h	24.9	31.8
tmedio	h	46.1	51.7
Rel AUC	Activo/Total	0.78	

FIG. 10C

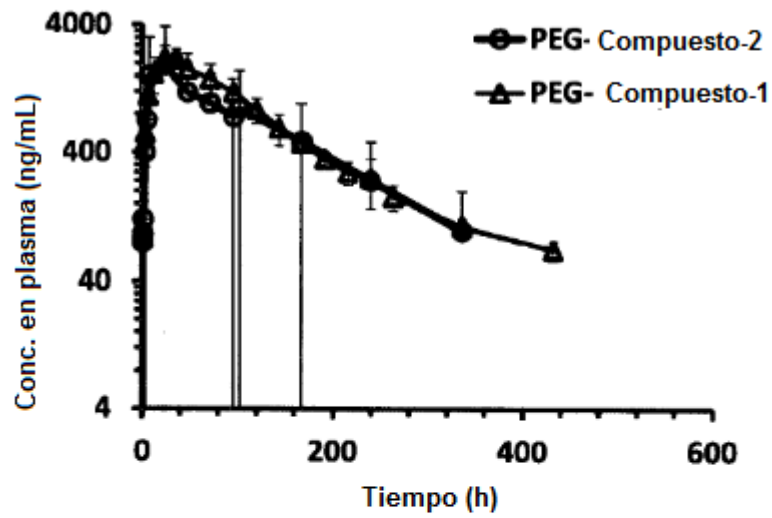
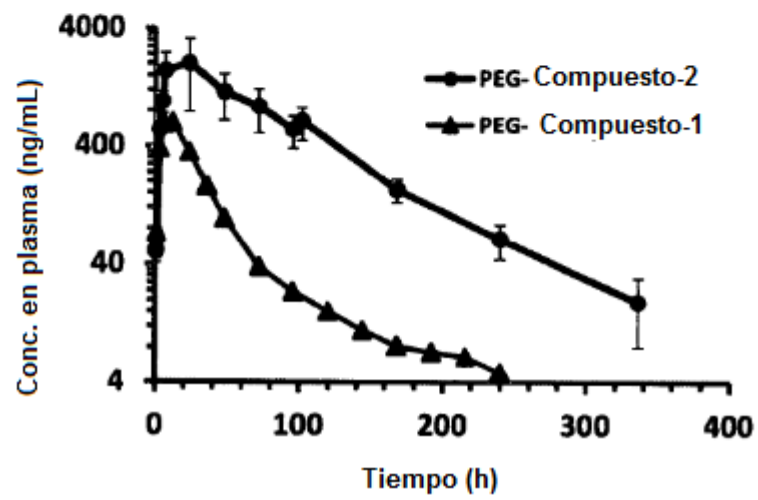
FIG. 11A**FIG. 11B**

FIG. 12

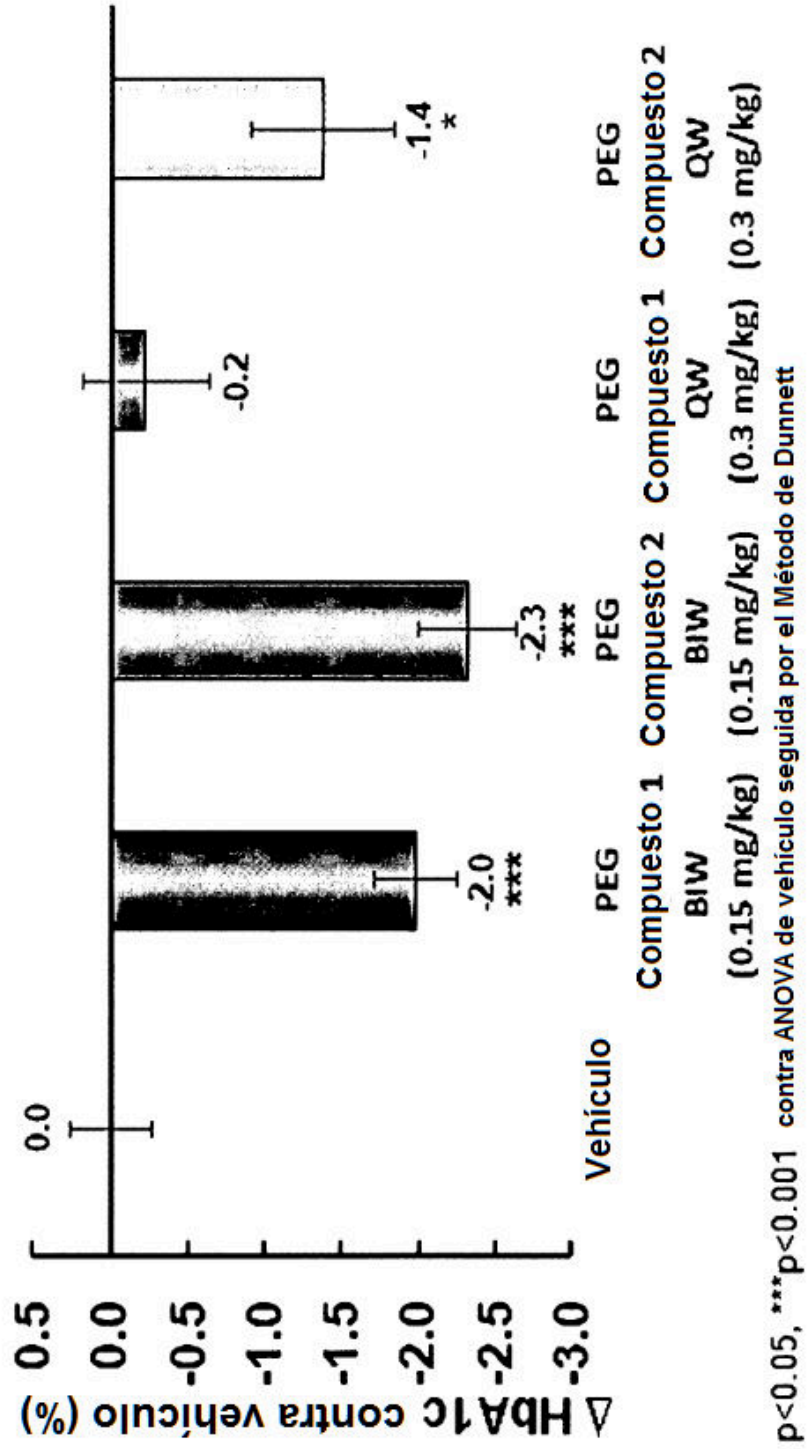
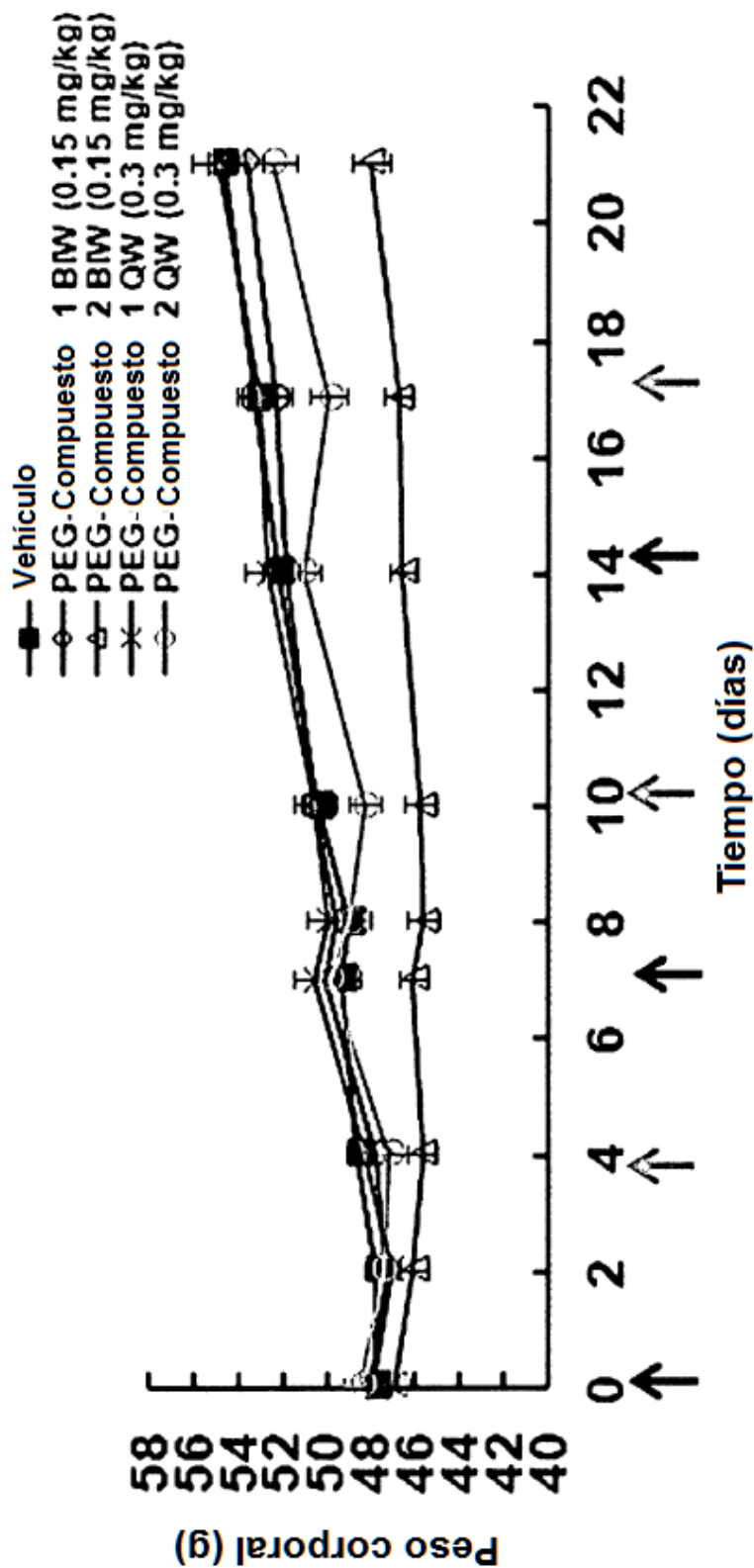
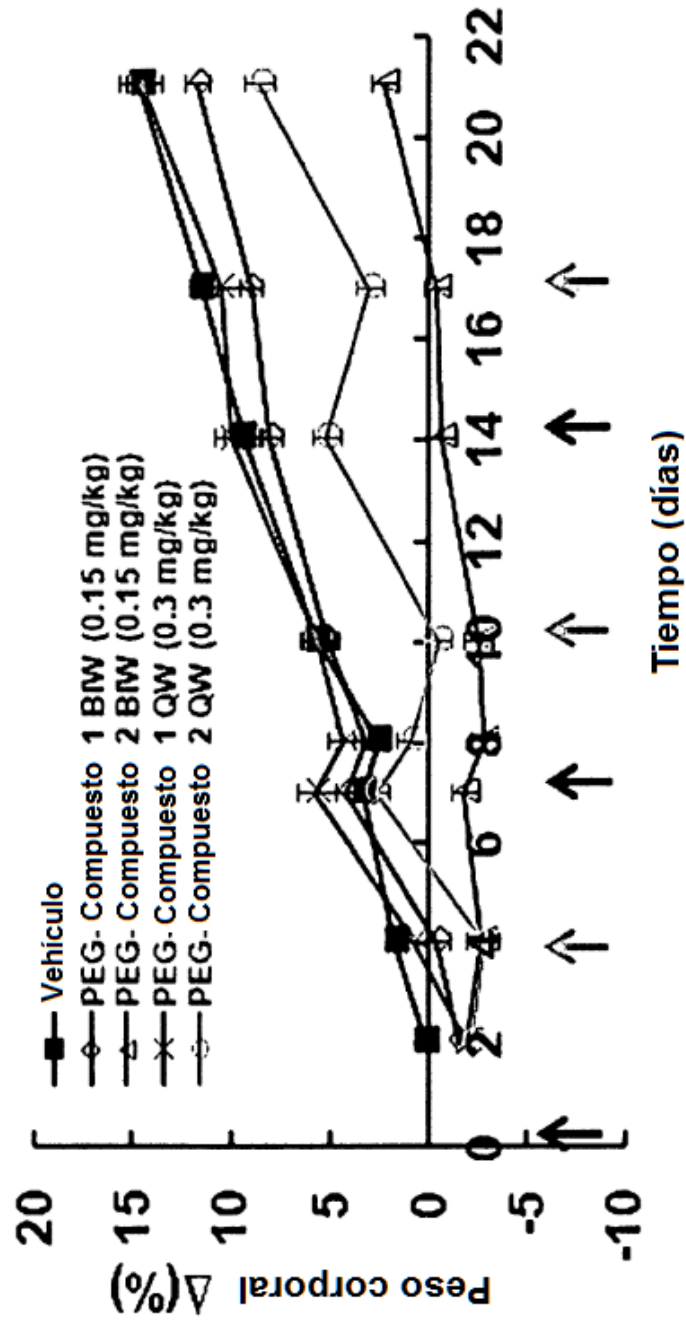


FIG. 13



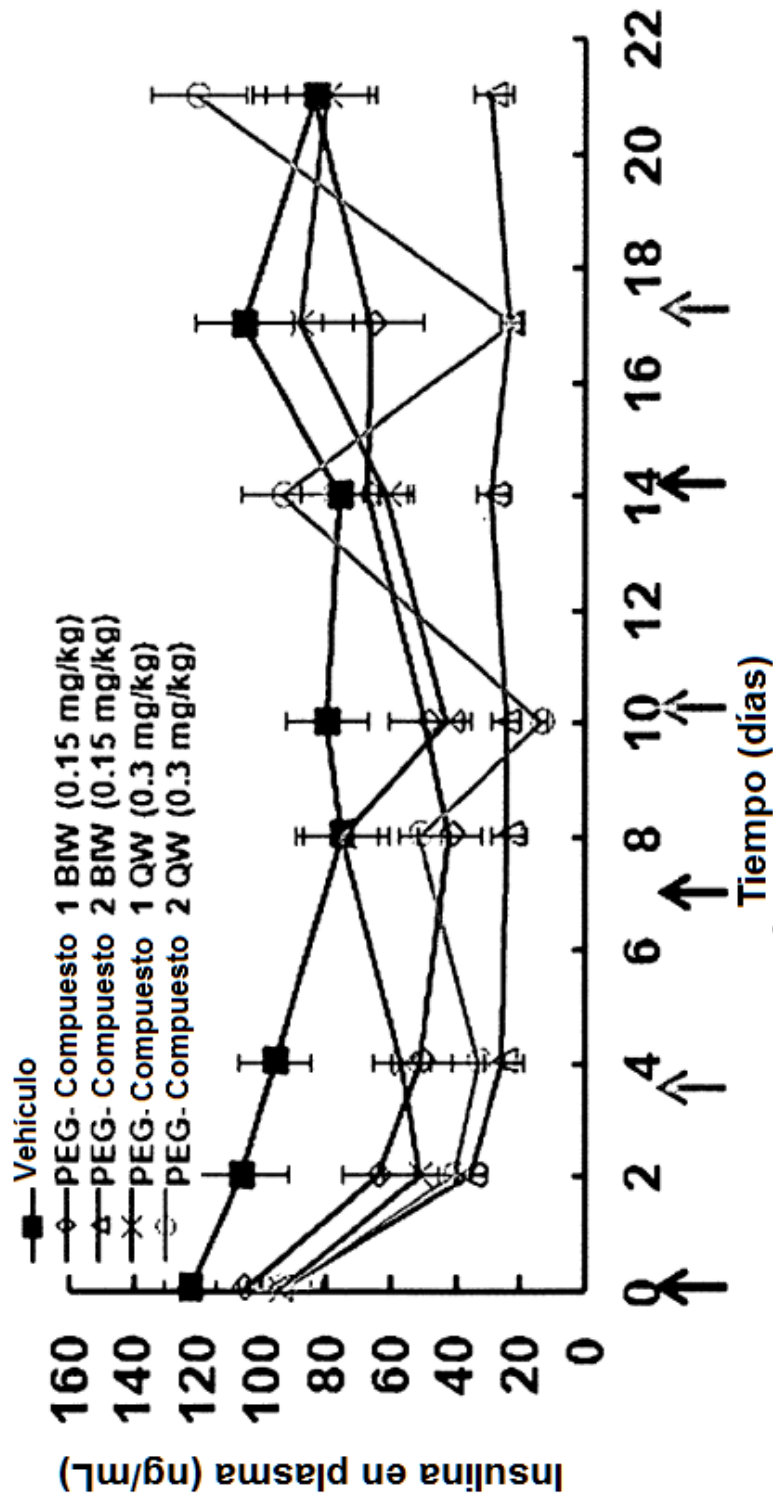
▲ = todos dosificados con el compuesto; ▲ = compuesto dosificado BIW, todos los otros vehiculos dosificados
 p<0.01 Cmpd 2 BIW vs. contra vehiculo días 4 a 21 ANOVA seguido por el Método de Dunnett
 p<0.05 Cmpd 2 QW contra vehiculo día 17 ANOVA seguido por el Método de Dunnett

FIG. 14



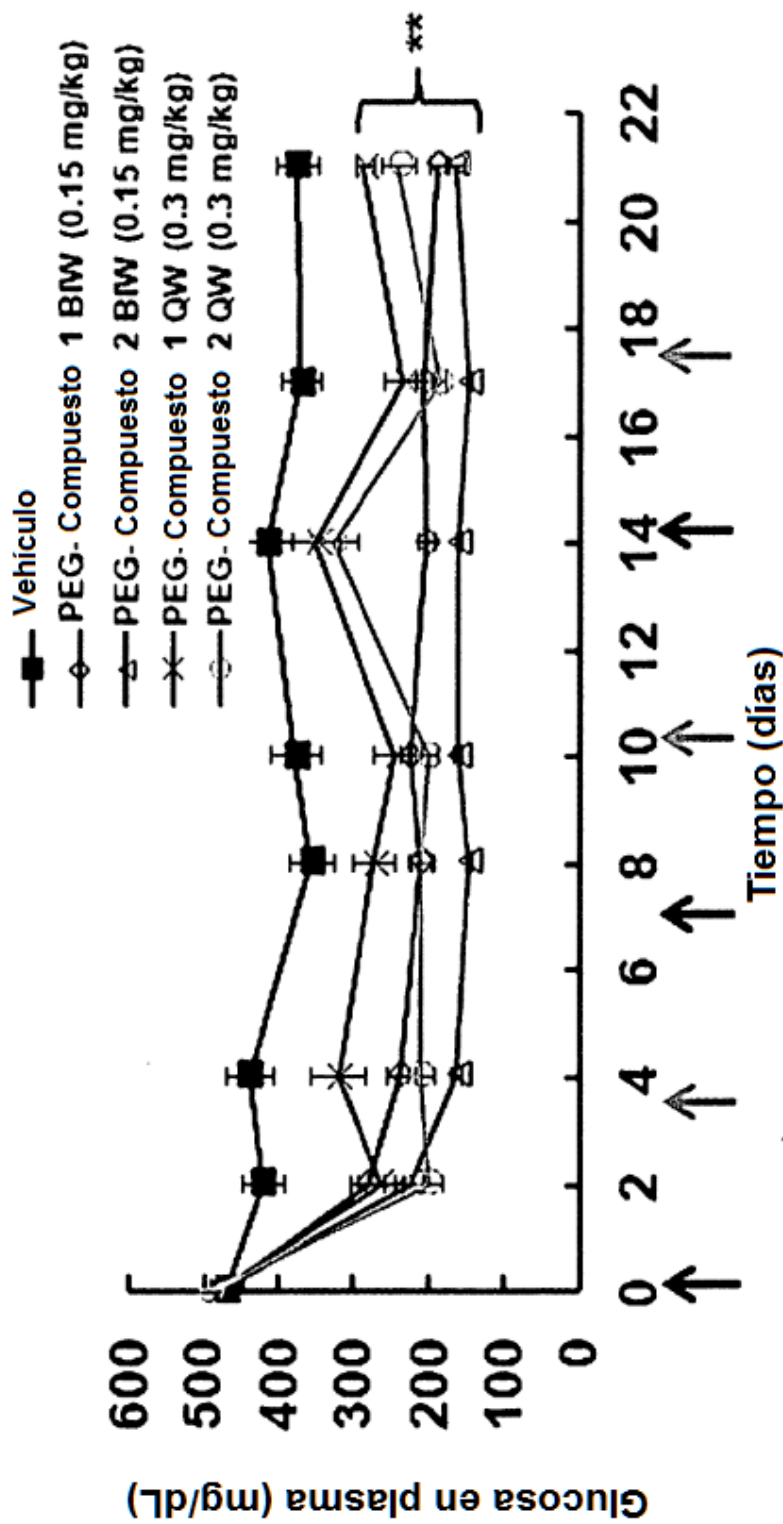
↑ = todos dosificados con el compuesto ; △ = compuesto dosificado BIW, todos los otros dosificados con vehículo
 p<0.001 Compuesto 2 BIW contra vehículo días 2 a 1 ANOVA seguido por el Método Dunnett
 p<0.01 Compuesto 2 QW contra vehículo días 2 a 1 excepto día 7 ANOVA seguido por el Método Dunnett
 p<0.05 Compuesto 1 BIW contra vehículo días 2 y 4 ANOVA seguido por el método Dunnett

FIG. 15



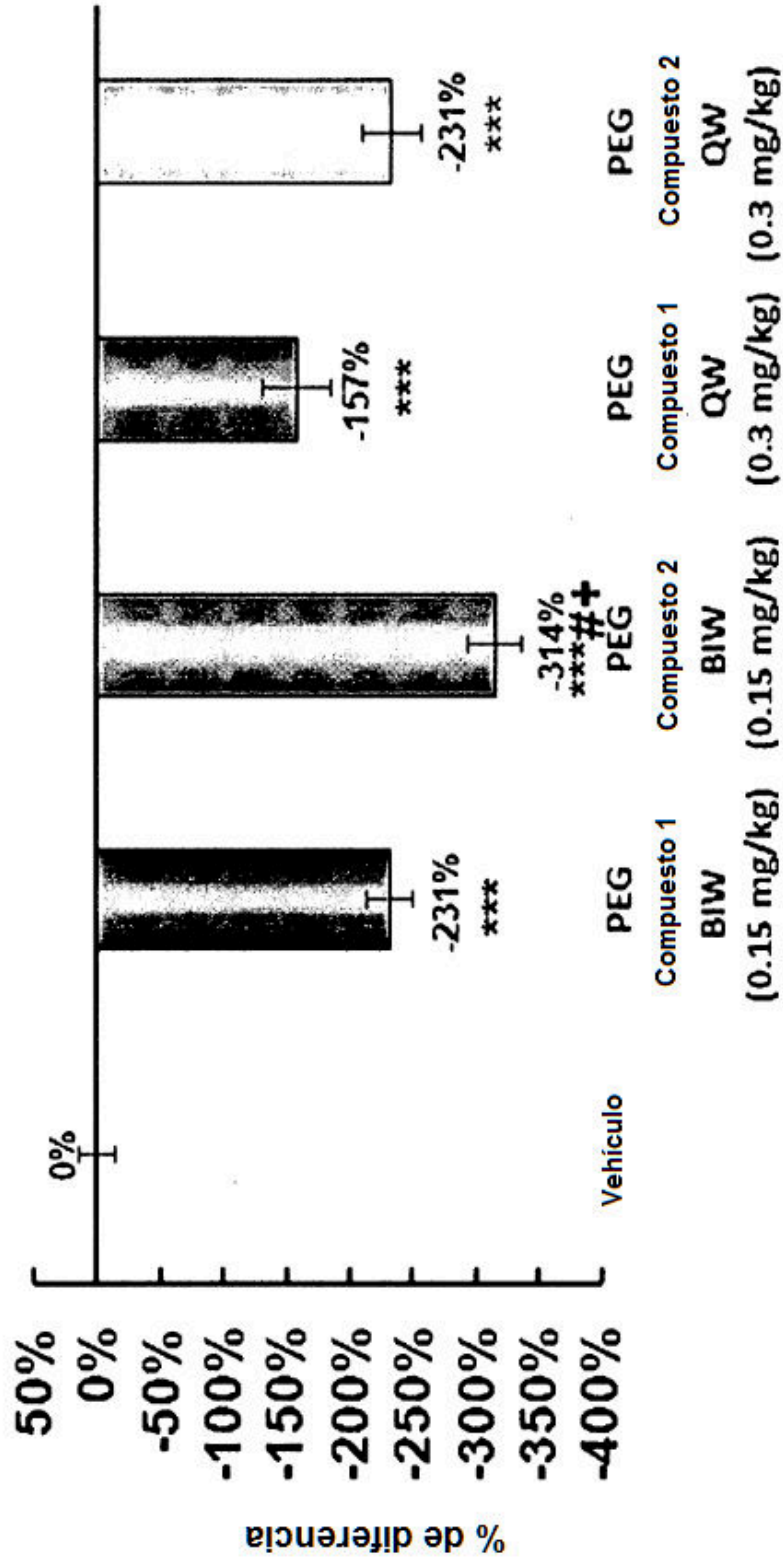
↑ = todos dosificados con el compuesto ; △ = compuesto dosificado BIW, todos los otros dosificados con vehículo
 p<0.01 todos los grupos contra vehículo días 2 v 4, ANOVA seguido por el Método Dunnett
 p<0.01 Compuesto 2 BIW contra vehículo días 8, 10, 14, 17, 21, ANOVA seguido por el Método Dunnett
 p<0.01 Compuesto 2 QW contra vehículo días 10, 17, ANOVA seguido por el Método Dunnett

FIG. 16



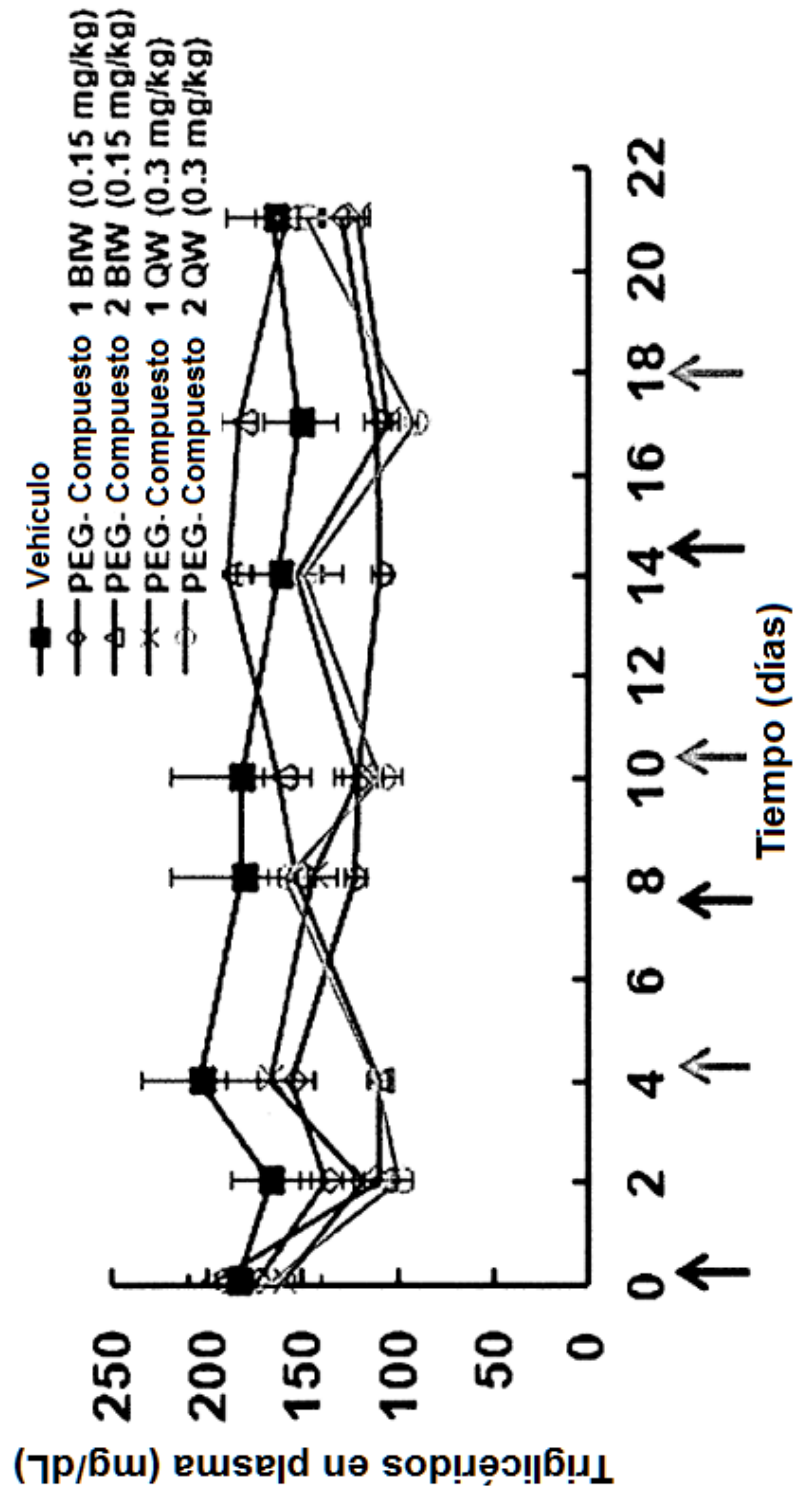
↑ = todos dosificados con el compuesto; △ = compuesto dosificado BW, todos los otros dosificados con vehiculo
 ** Todos los grupos $p < 0.01$ días 2 a 21 contra vehiculo ANOVA seguido por el Método Dunnett excepto dosis QW
 al día 14 donde '604 $p > 0.05$ y '036 no son significantes
 $p < 0.05$ BW contra QW días 14 y 21 mismo compuesto, Tukey-Kramer

FIG. 17



**p<0.001 contra vehículo ANOVA seguido por el Método Dunnett
 #p<0.05 contra QW mismo compuesto, +p<0.05 contra mismo compuesto de diferente dosis
 por Tukey-Kramer

FIG. 18



↑ = todos dosificados con el compuesto; compuesto dosificado BIW, todos los otros dosificados con vehículo
 p<0.01 Compuesto 2 BIW contra vehículo días 2 y 4 ANOVA seguido por el Método Dunnett
 p<0.01 Compuesto 2 QW contra vehículo días 2, 4, 10, y 17 ANOVA seguido por el Método Dunnett
 p<0.05 Compuesto 1 QW contra vehículo días 2 y 17 ANOVA seguido por el Método Dunnett

FIG. 19

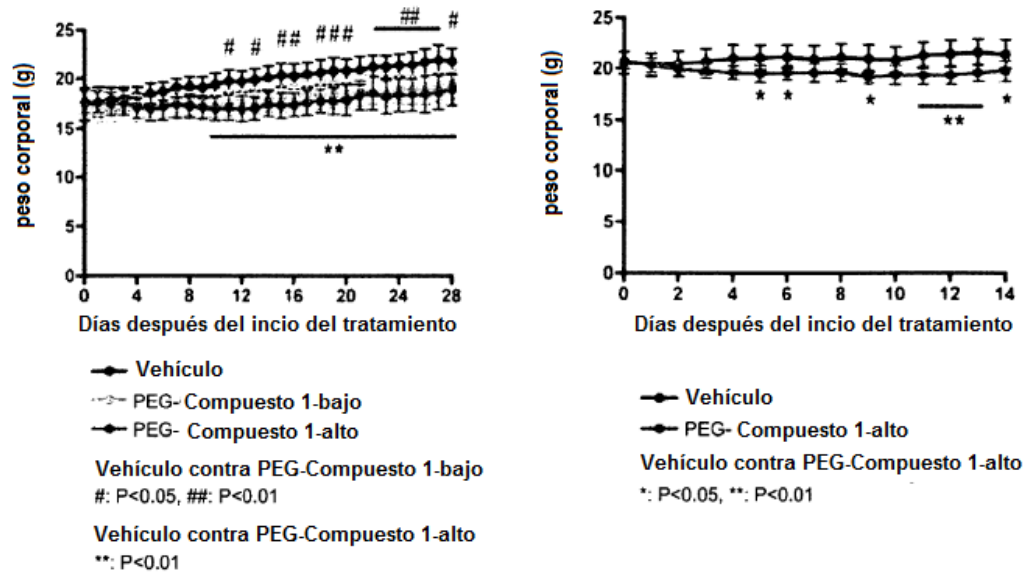


FIG. 20

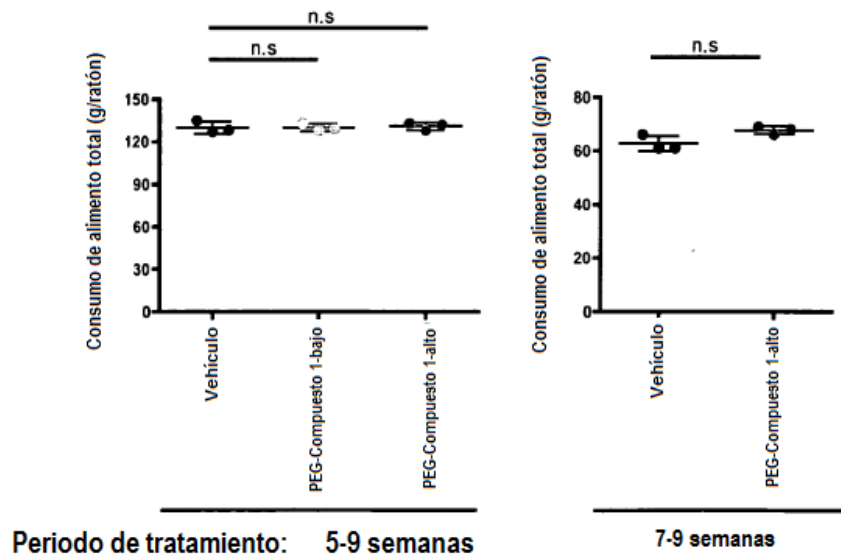


FIG. 21.

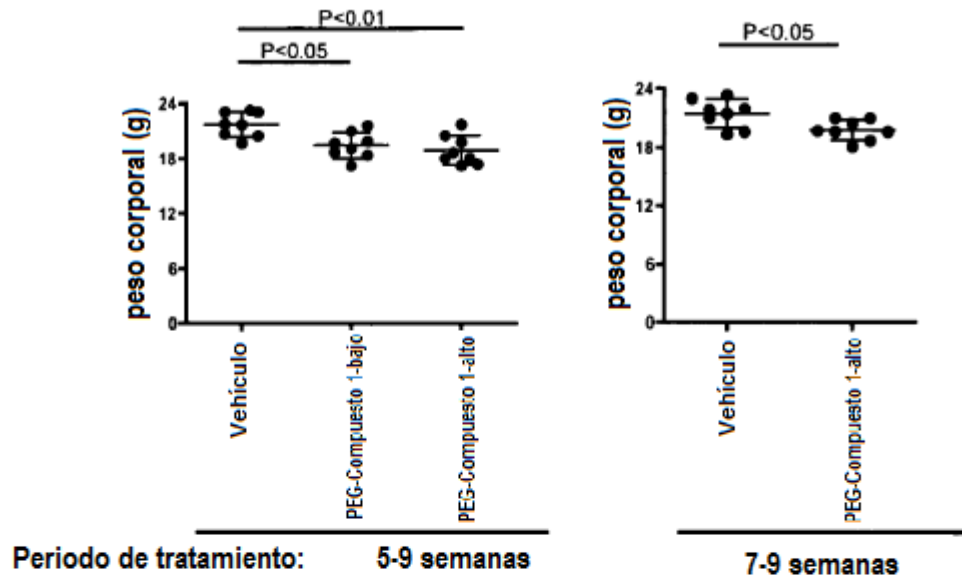


FIG. 22.

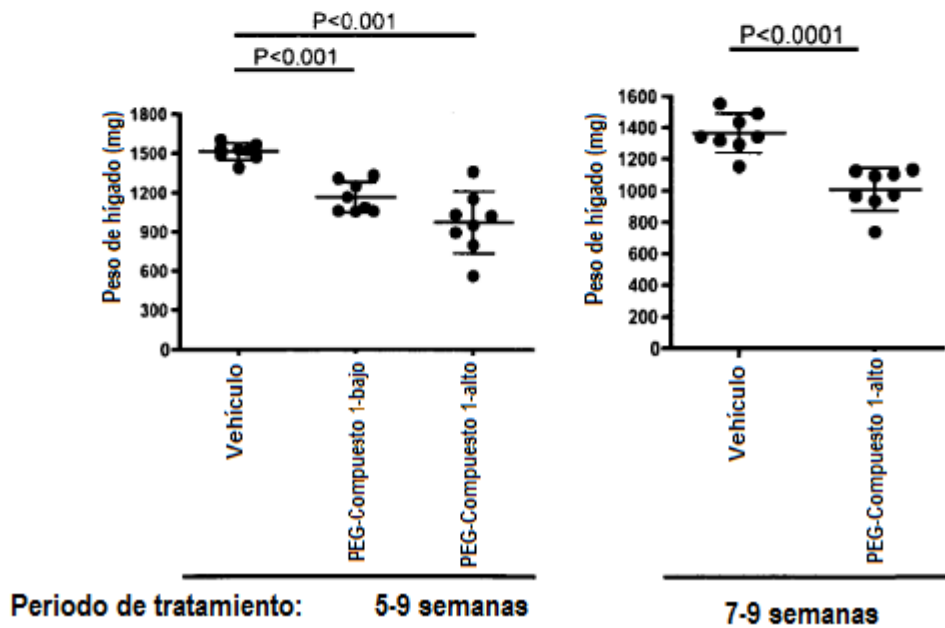


FIG. 23

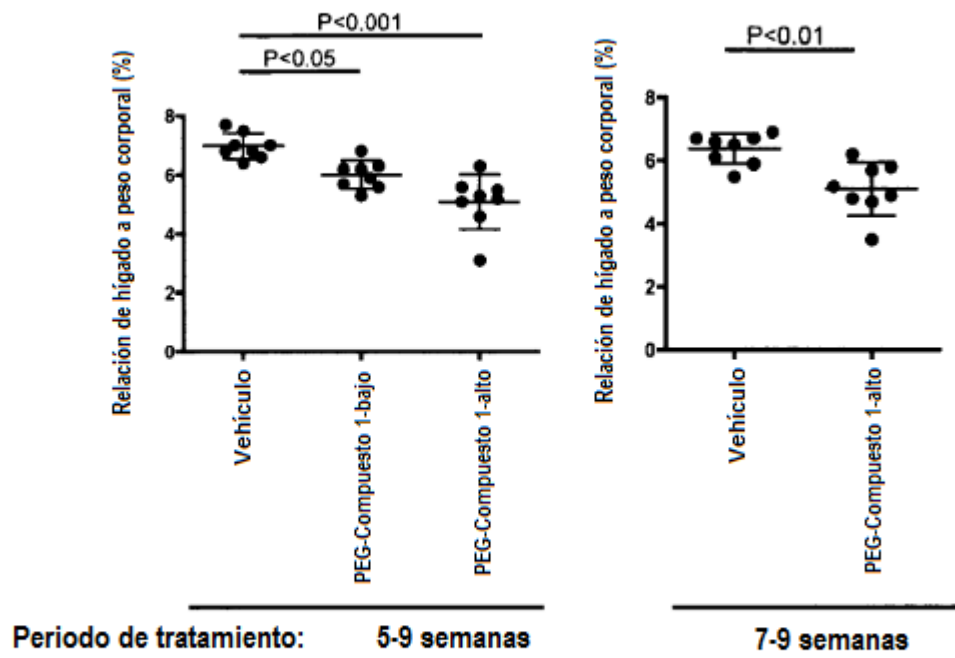


FIG. 24.

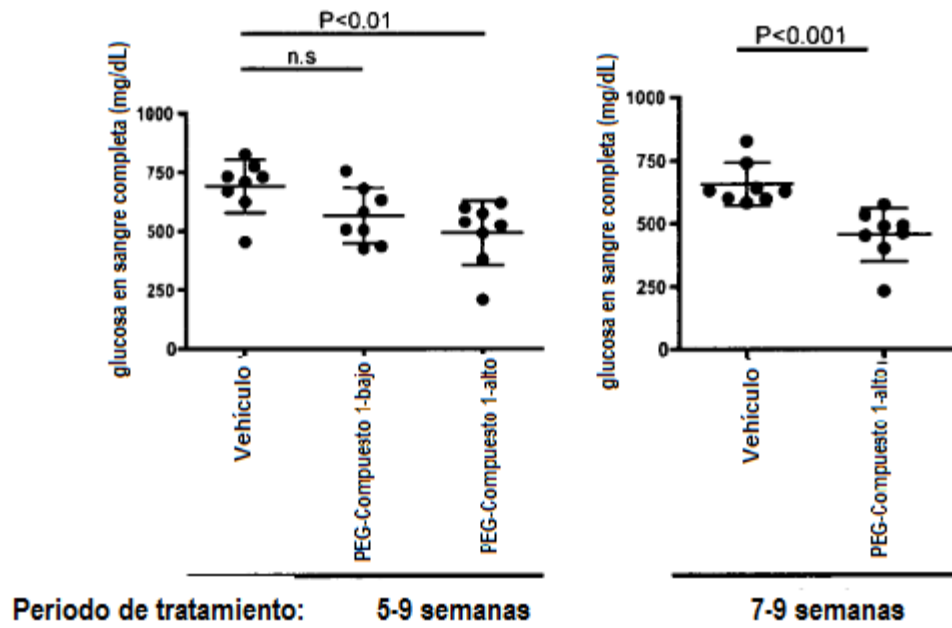


FIG. 25.

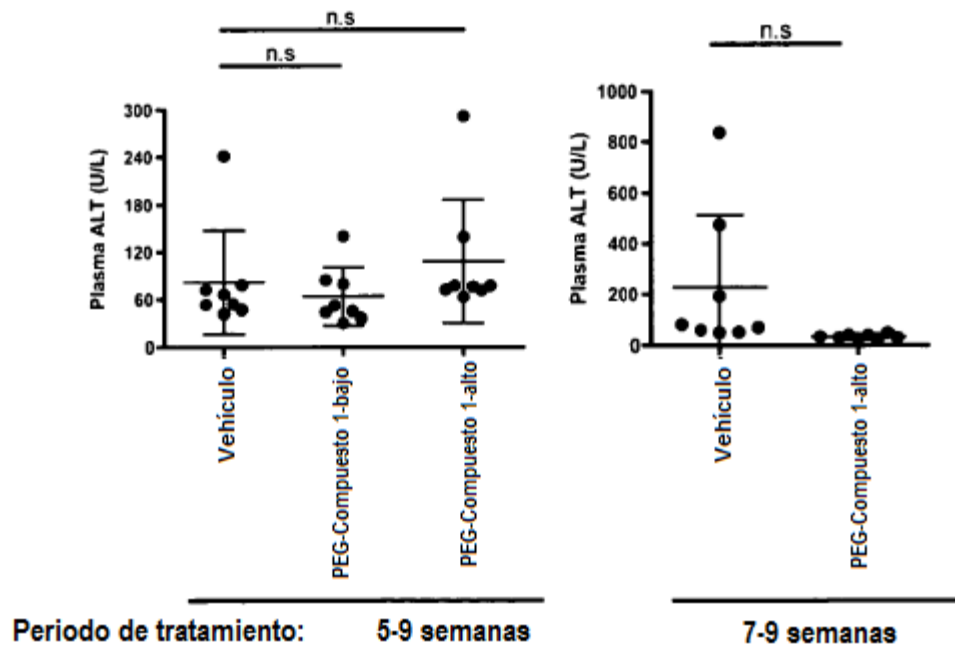


FIG. 26.

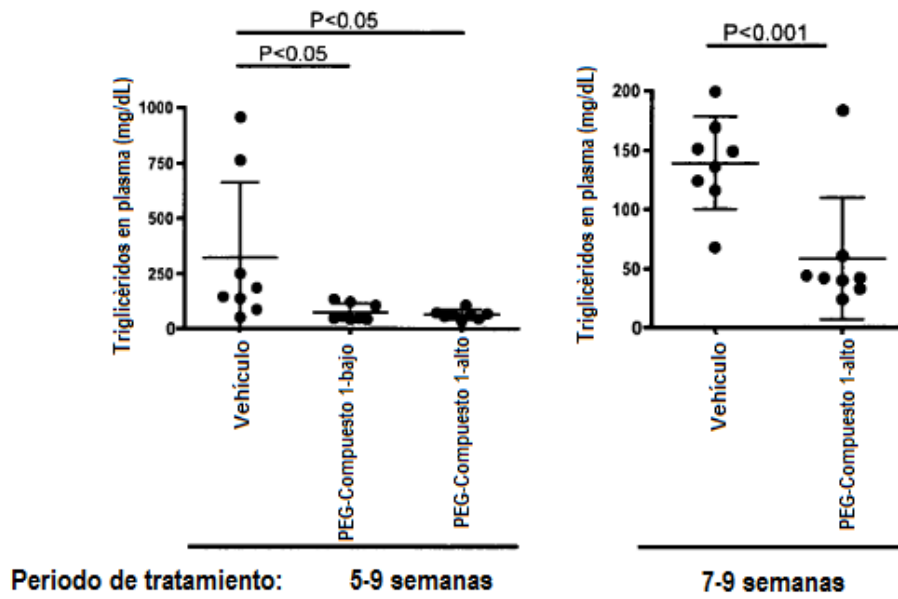


FIG. 27.

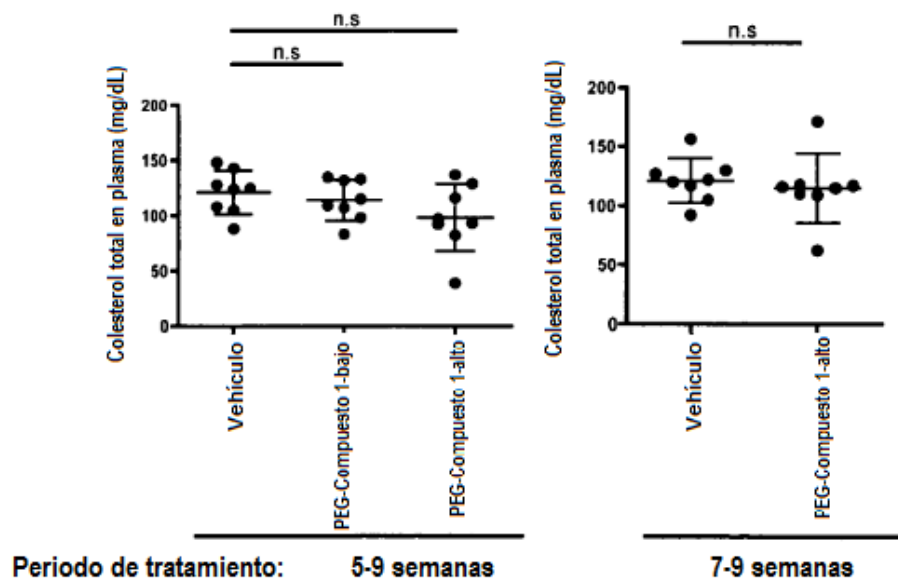


FIG. 28.

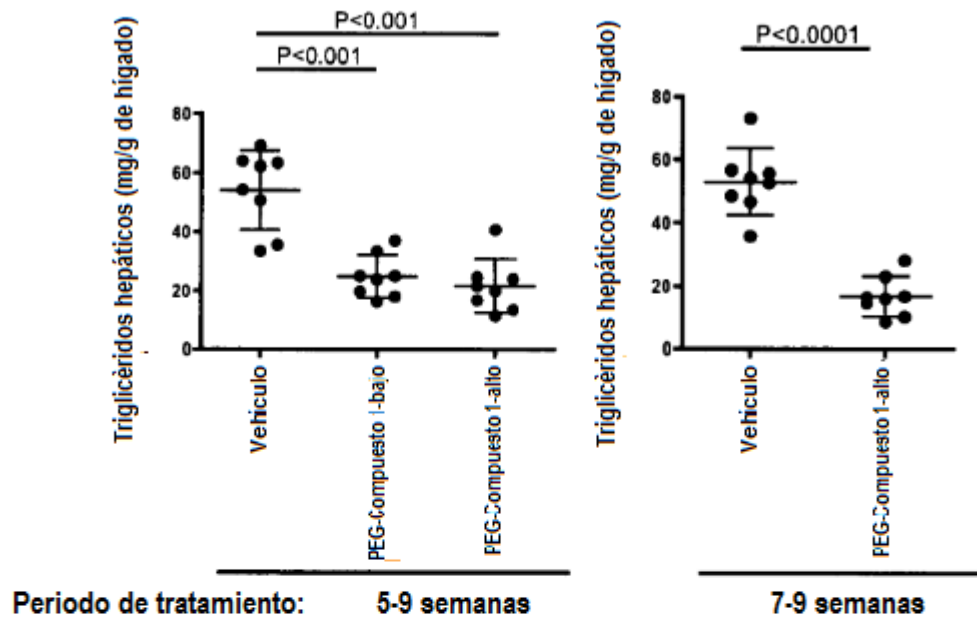


FIG. 29.

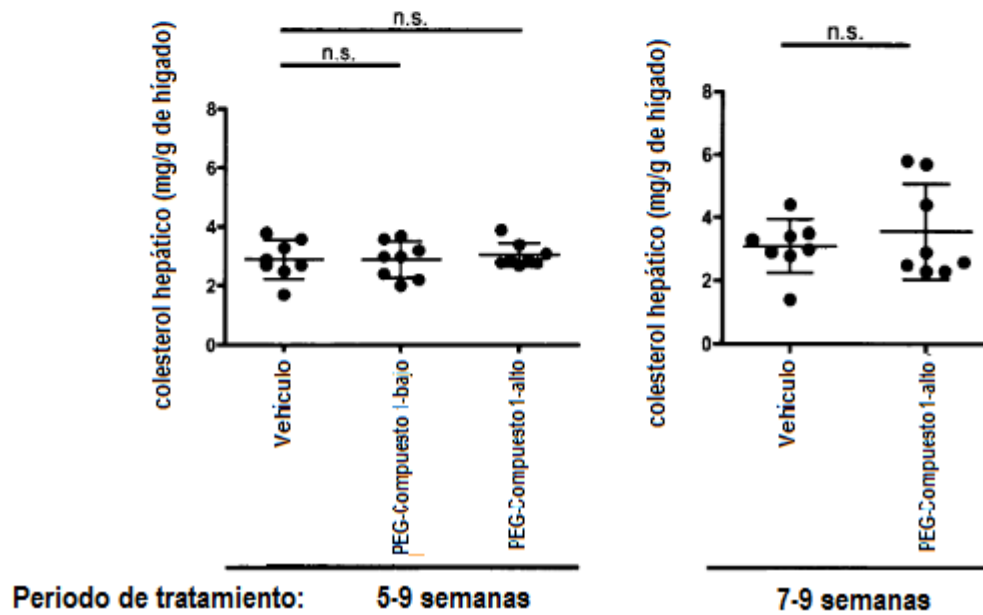


FIG. 30A.

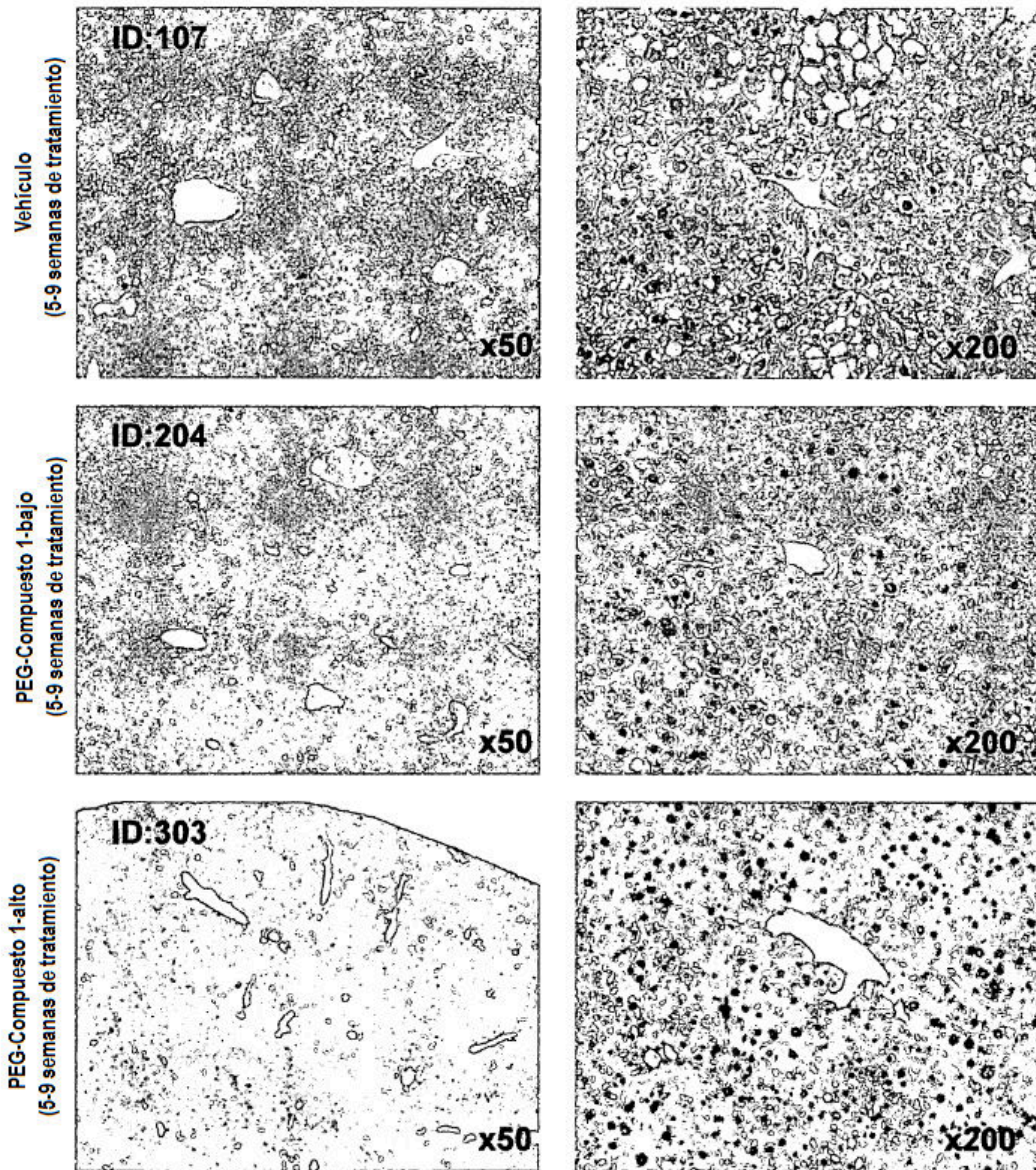


FIG. 30B.

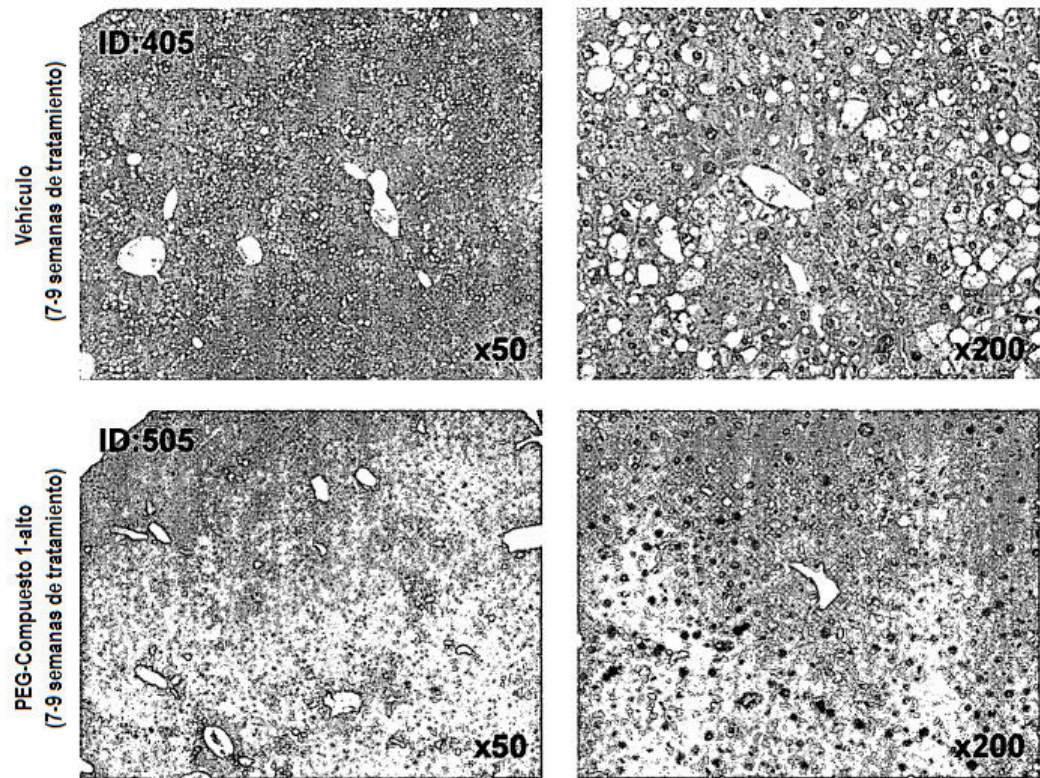


FIG. 31.

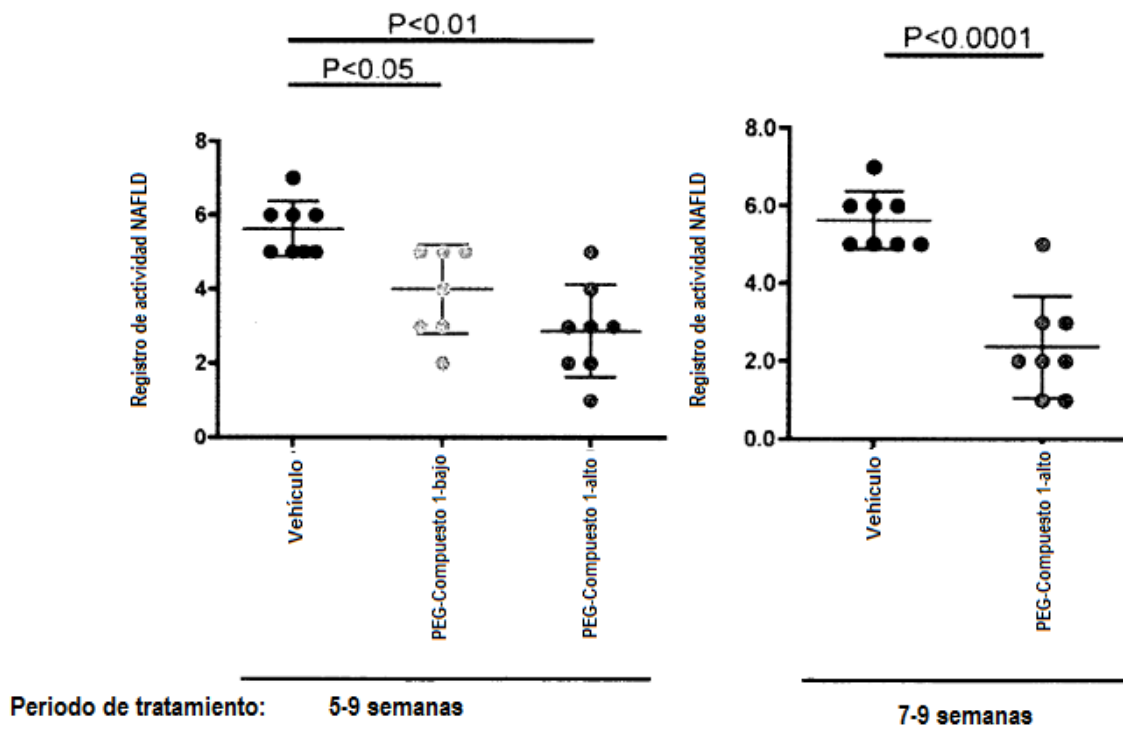


FIG. 32A.

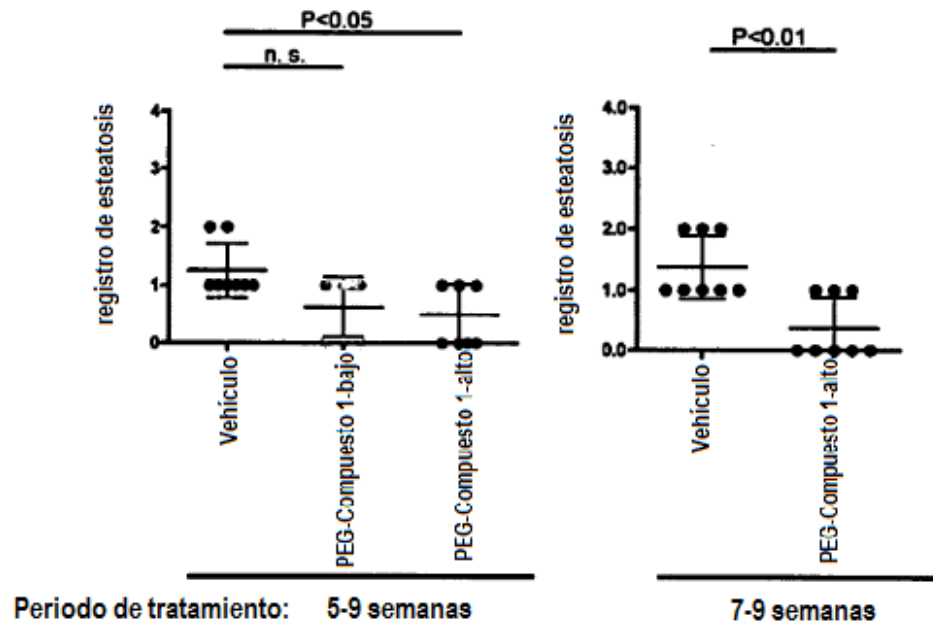


FIG. 32B.

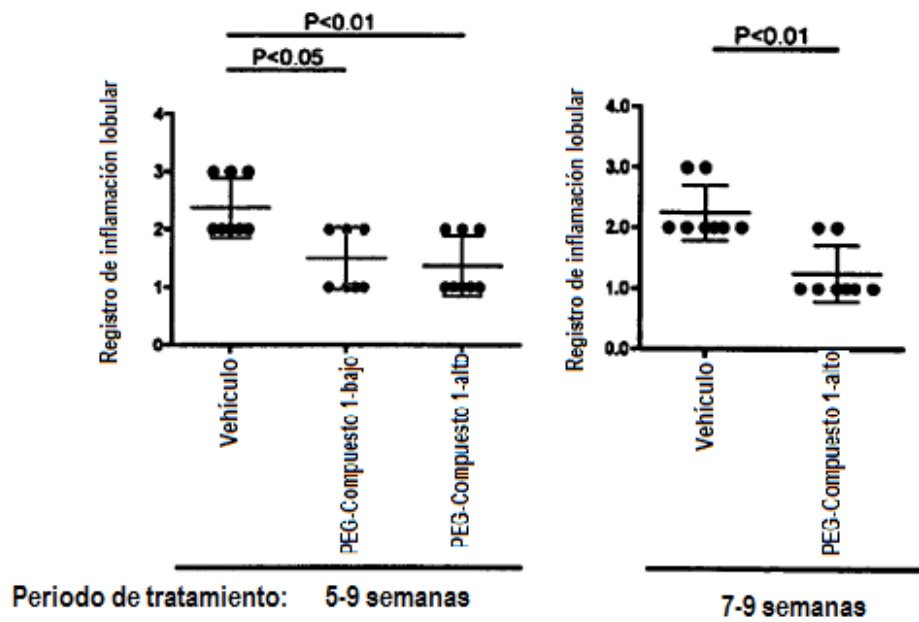


FIG. 32C.

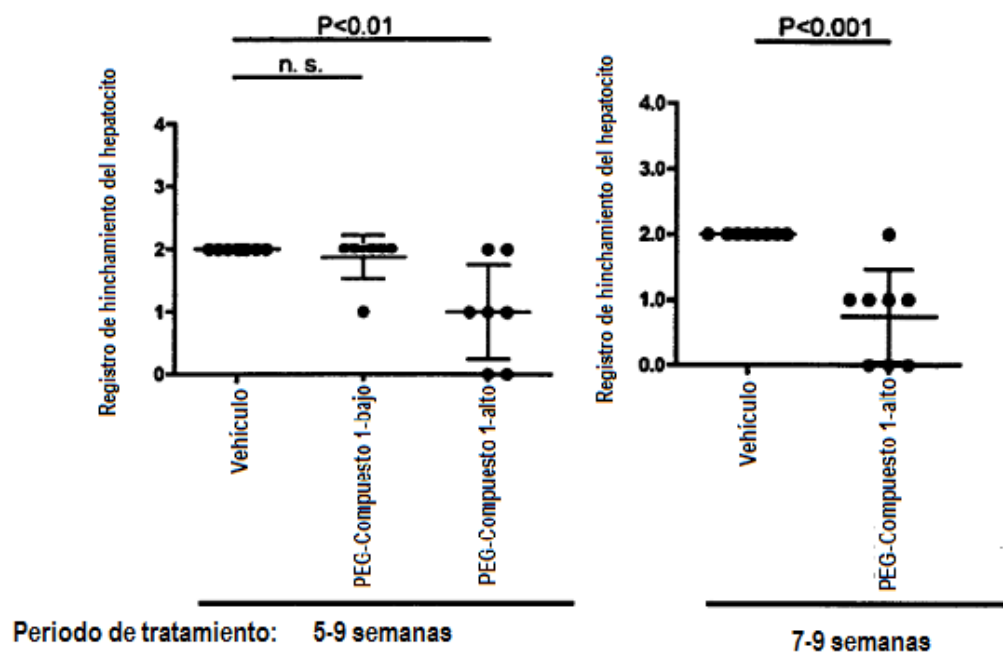


FIG. 33A.

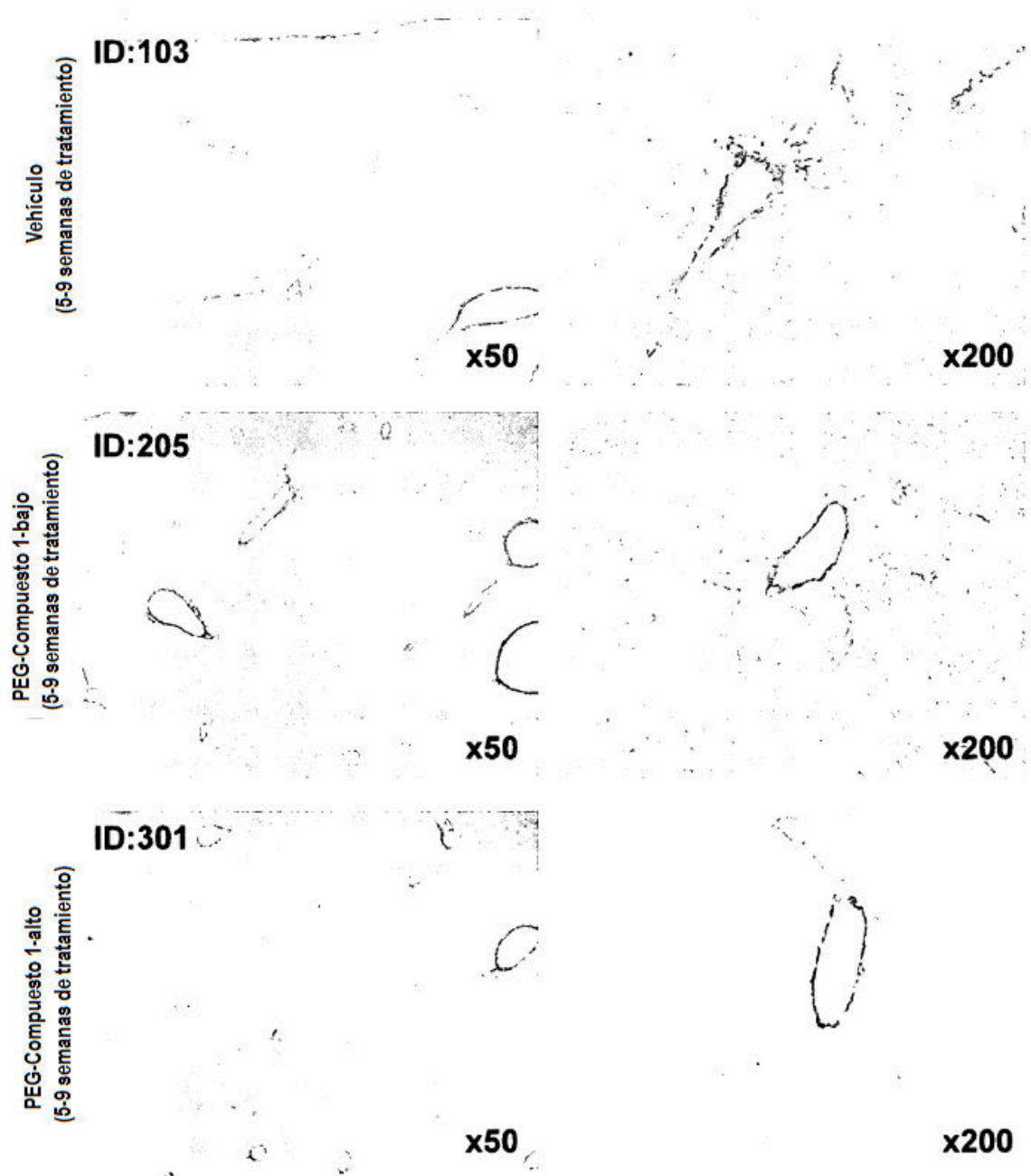


FIG. 33B.

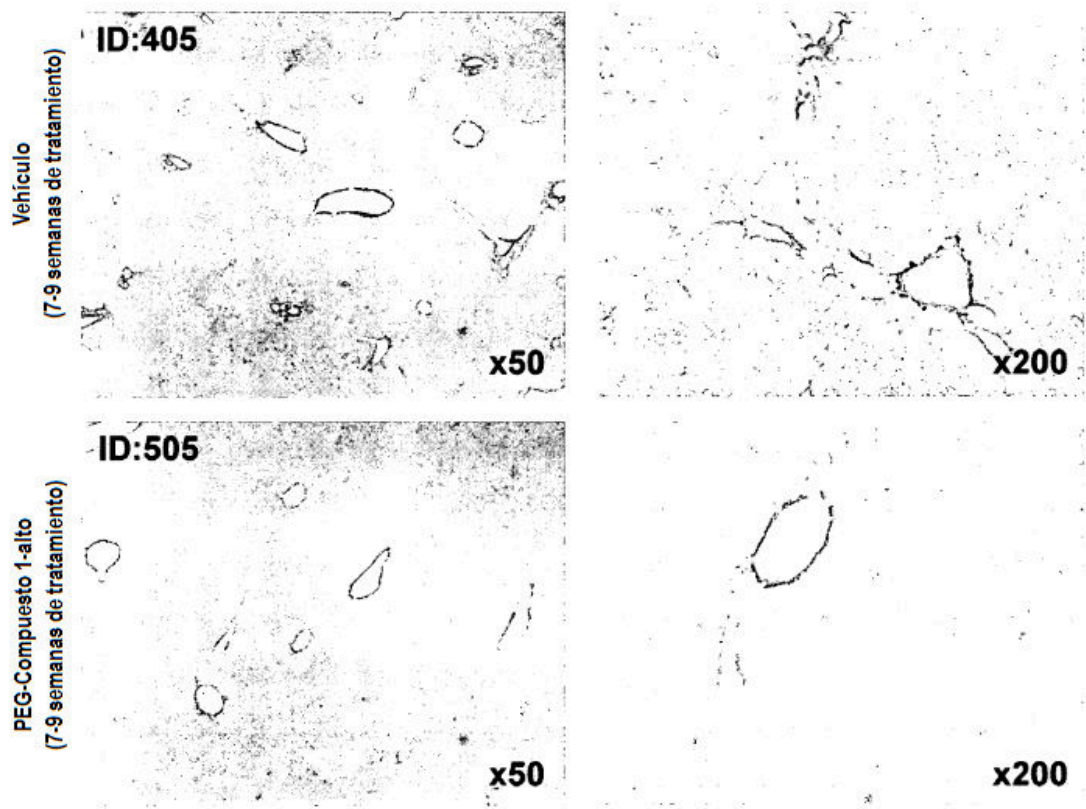


FIG. 34.

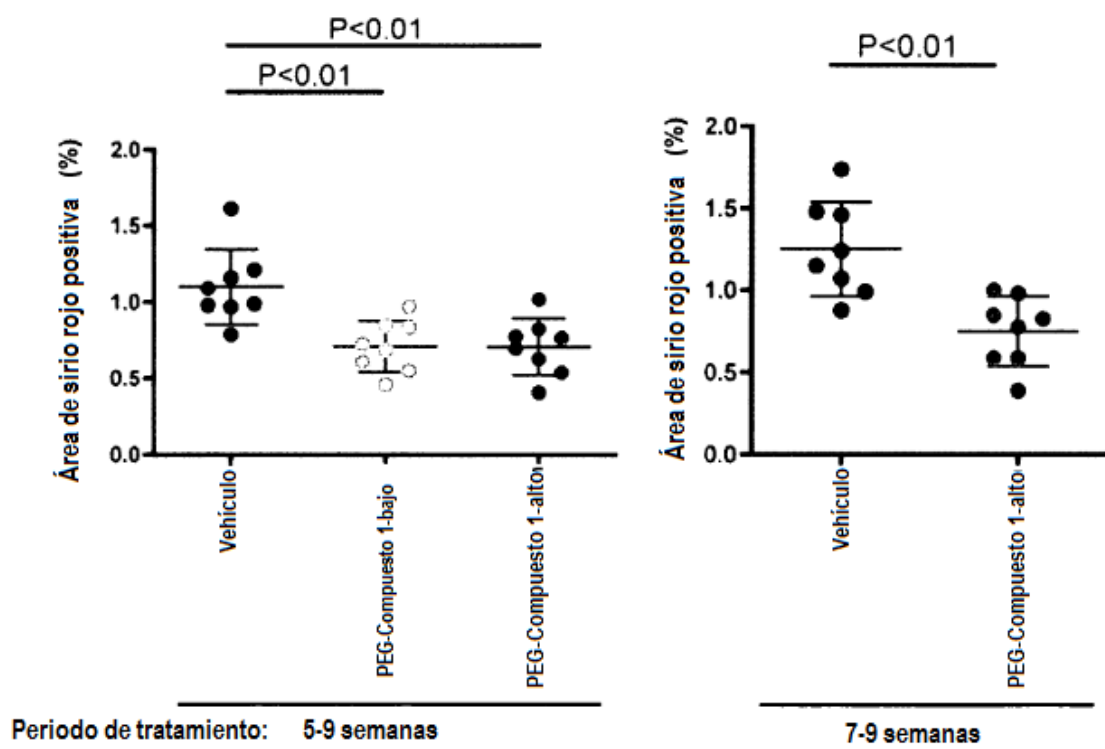


FIG. 35A.

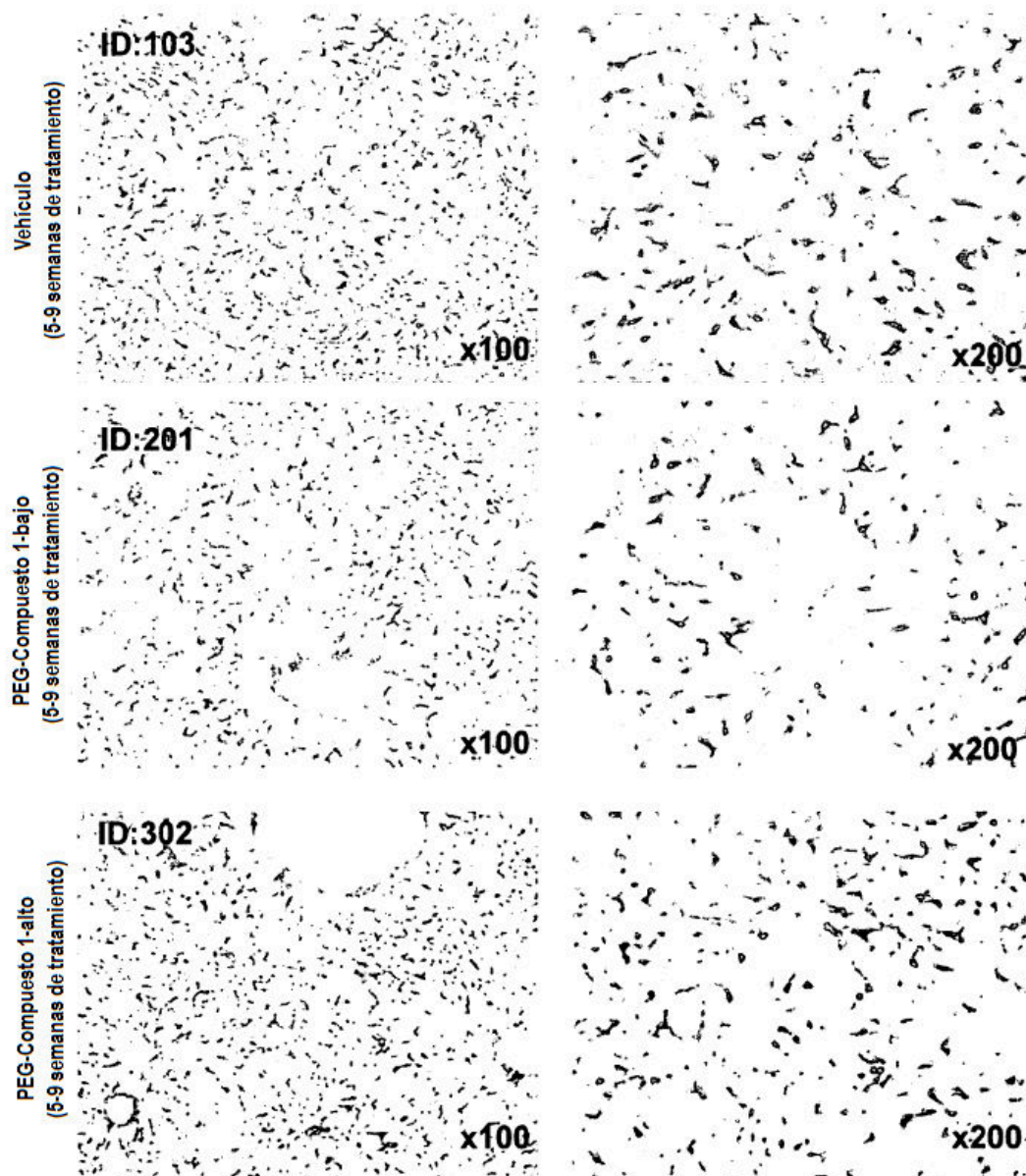


FIG. 35B.

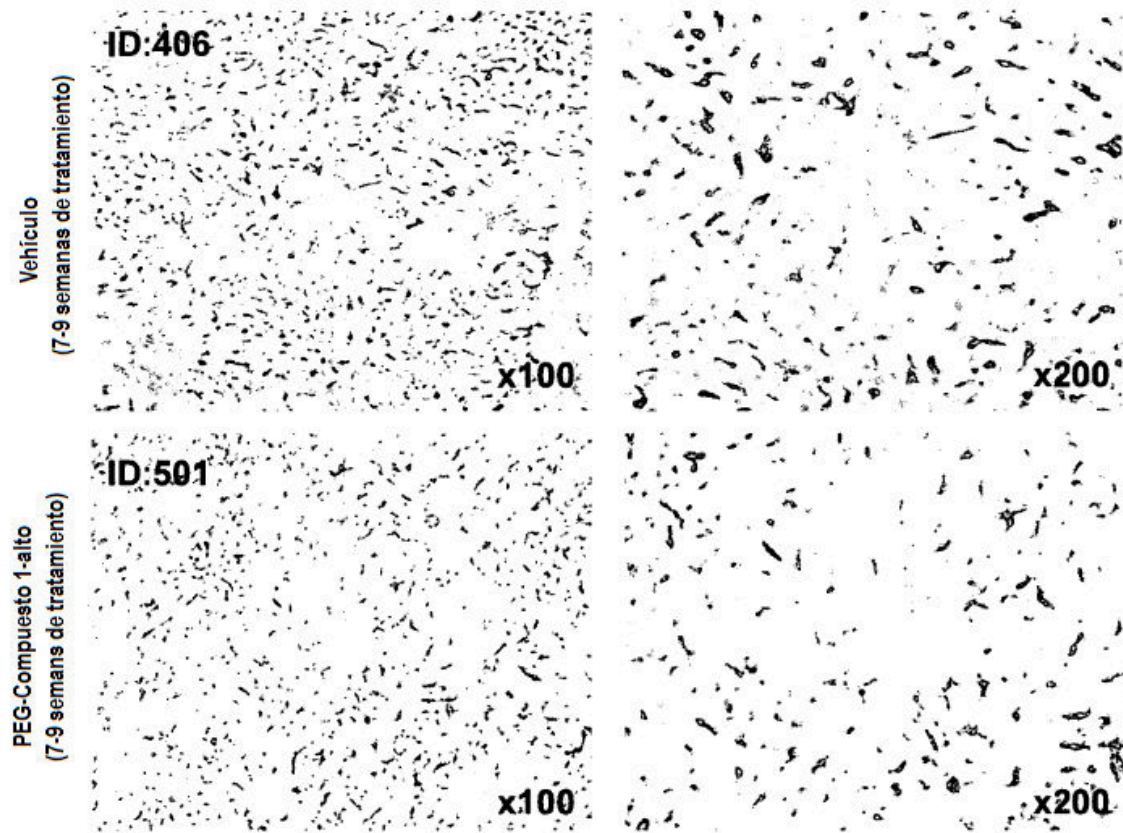


FIG. 36.

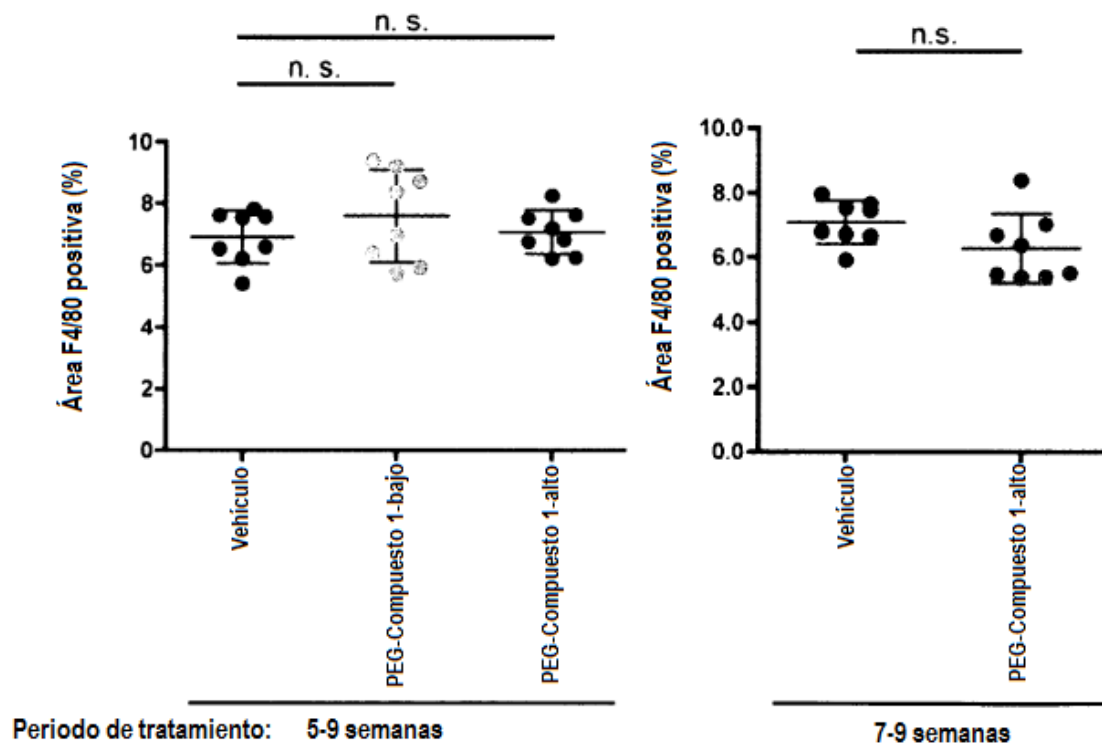


FIG. 37A.

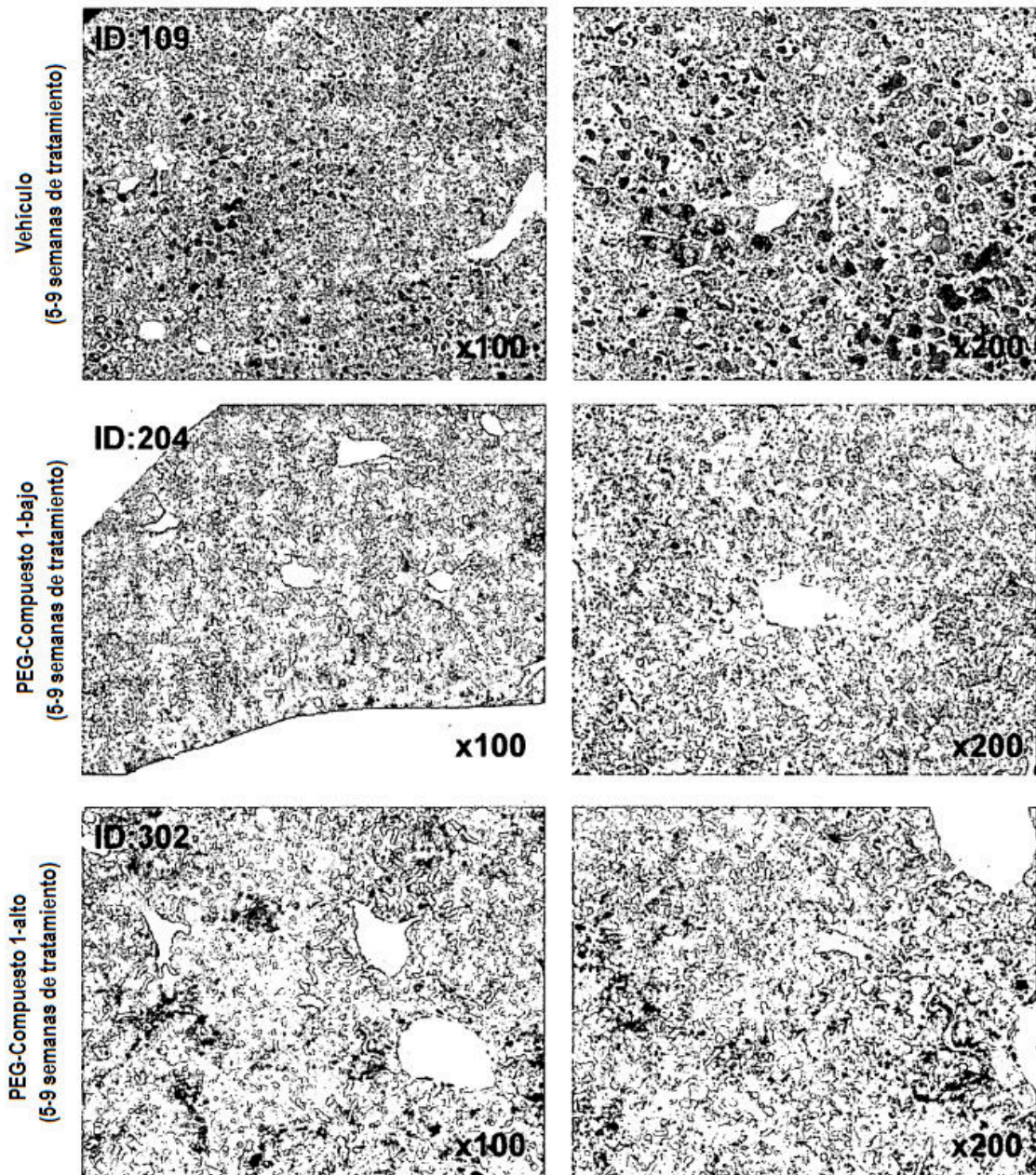


FIG. 37B.

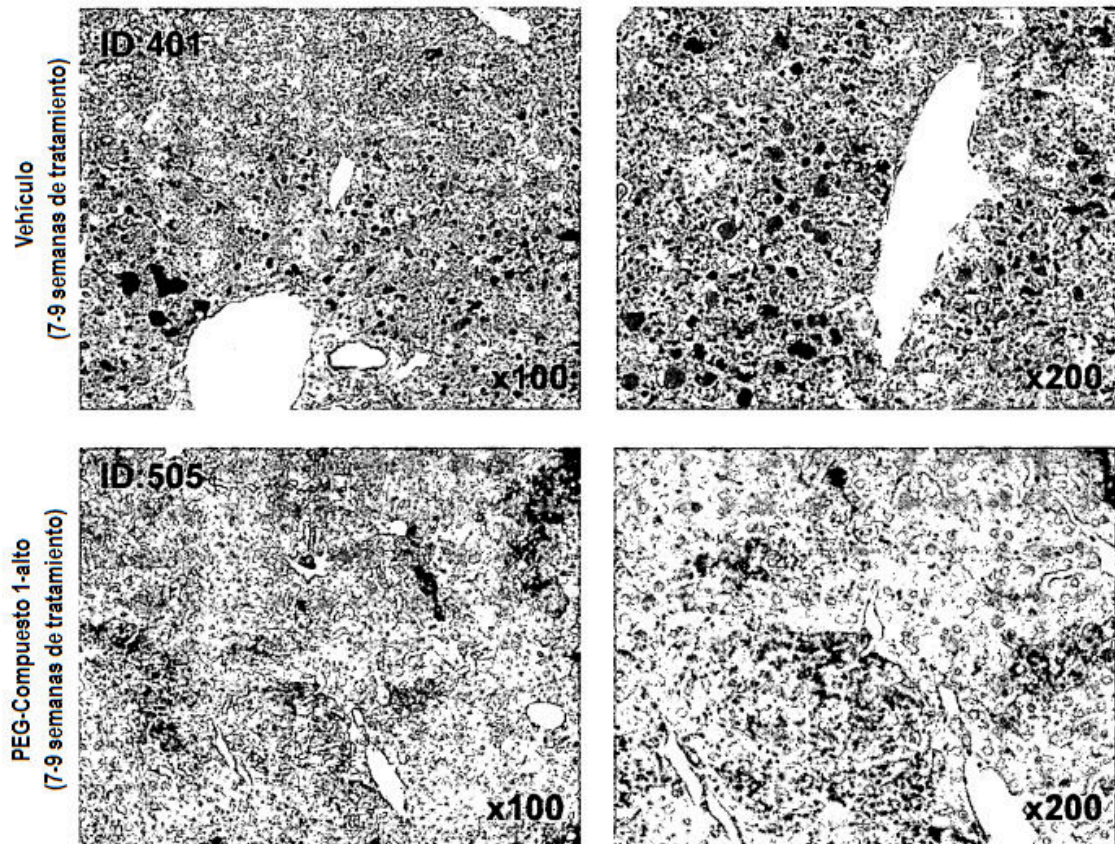


FIG. 38.

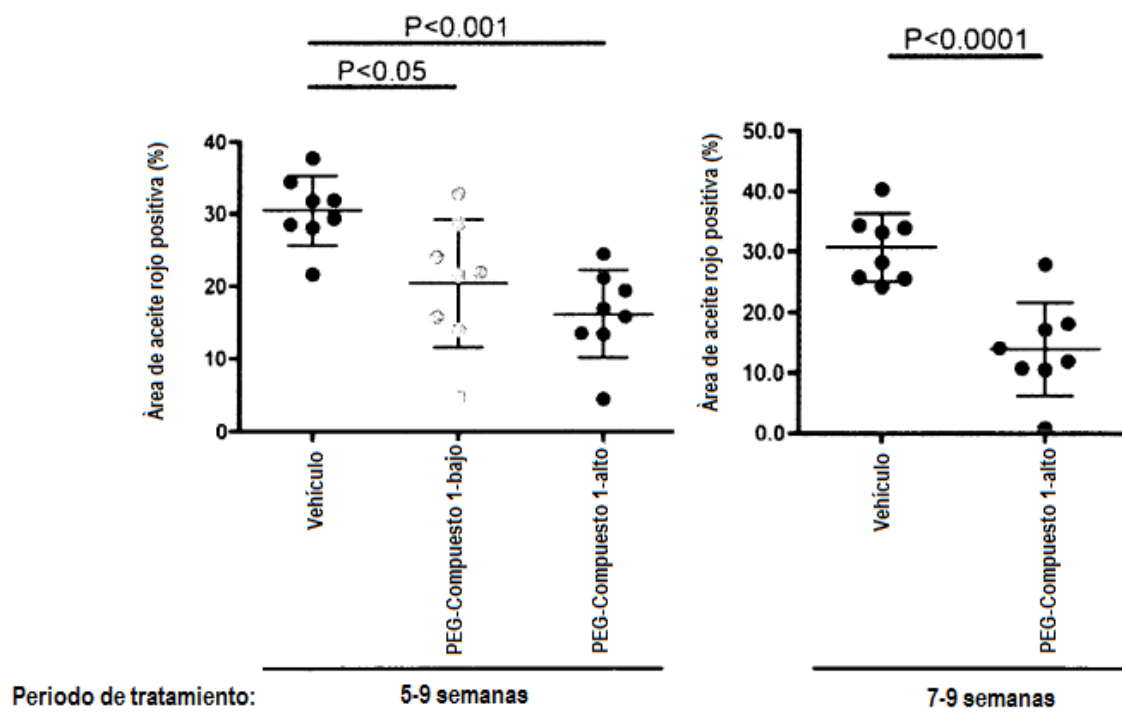


FIG. 39A

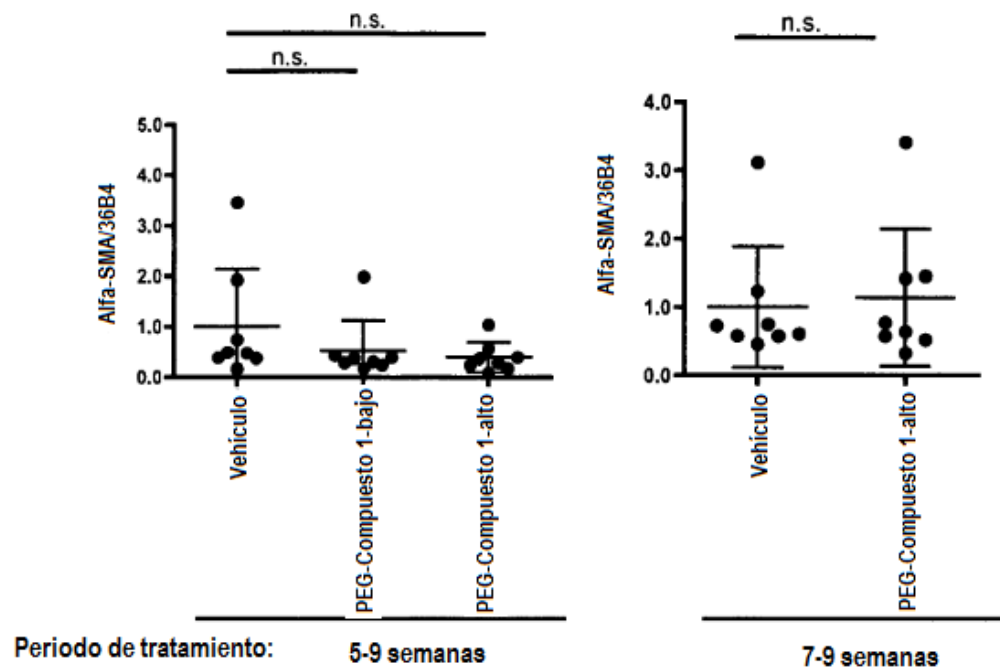


FIG. 39B

