



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 993 282**

⑮ Int. Cl.:

A61K 38/26 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.07.2019** PCT/US2019/042824

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **30.01.2020** WO20023388

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.07.2019** E 19749938 (7)

⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2024** EP 3826662

⑮ Título: **Procedimiento de uso de un coagonista de GIP/GLP1 para la diabetes**

⑩ Prioridad:

23.07.2018 US 201862702180 P
13.09.2018 US 201862730562 P
03.10.2018 US 201862740640 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.12.2024

⑬ Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.00%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

⑯ Inventor/es:

ALSINA-FERNANDEZ, JORGE;
CABRERA, OVER y
COSKUN, TAMER

⑯ Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 993 282 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de uso de un coagonista de GIP/GLP1 para la diabetes

- 5 La presente invención proporciona un compuesto coagonista de GIP/GLP-1 (en lo sucesivo, péptido GIP:GLP-1) que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 que es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10:1 de GIP a GLP-1, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 (T2D, por sus siglas en inglés) en donde el péptido GIP:GLP-1 se administra usando un régimen de dosificación novedoso. Además, la presente invención proporciona un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 5:1 de GIP a GLP-1, para su uso en el tratamiento de la T2D en donde el péptido GIP:GLP-1 se administra usando un régimen de dosificación novedoso. Además, la presente invención proporciona un péptido GIP:GLP-1 para su uso en la inducción de la remisión de la T2D en donde el péptido GIP:GLP-1 se administra usando un régimen de dosificación novedoso. La presente invención también proporciona un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la obesidad en donde el péptido GIP:GLP-1 se administra usando un régimen de dosificación novedoso.

20 Durante las últimas décadas, la prevalencia de la diabetes ha seguido aumentando. La T2DM es la forma más común de diabetes y representa aproximadamente el 90 % de todas los tipos de diabetes. La T2DM se caracteriza por niveles altos de glucosa en sangre asociados principalmente con la resistencia a la insulina. La T2D es epidémica. Las consecuencias a largo plazo de T2D se traducen en un enorme sufrimiento humano y costos económicos; sin embargo, gran parte de la morbilidad asociada con las complicaciones microvasculares y neuropáticas a largo plazo puede reducirse sustancialmente mediante intervenciones que alcancen niveles de glucosa cercanos al rango no diabético. Si bien se ha demostrado que las nuevas clases de medicamentos y numerosas combinaciones reducen la glucemia, se informa que el manejo actual generalmente no logra alcanzar ni mantener los niveles glucémicos con más probabilidades de proporcionar un cuidado de la salud óptimo para las personas con diabetes. El manejo médico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy, Diabetes Care, Volumen 32: 193-203; , número 1, enero de 2009. Las directrices de la Asociación Americana de Diabetes recomiendan usar la HbA1c en un rango del 5,7 al 6,1 % (39-47 mmol/mol) como nivel de prediabetes. (39-47 mmol/mol). Asociación Americana de Diabetes, Diabetes Care. enero de 2018; 41 (Suplemento 1): S55-S64. Existe una necesidad significativa de un método de tratamiento que permita a los pacientes con T2D alcanzar sus objetivos de tratamiento glucémico.

35 Es bien sabido que los tratamientos con GLP1 están asociados con náuseas, vómitos y/o diarrea. Por ejemplo, un estudio informó que todos los regímenes de dosificación de los agonistas del receptor del GLP-1 aumentaron significativamente la incidencia de eventos adversos gastrointestinales. Diabetes Technol Ther. enero de 2015;17(1):35-42.

40 Si bien la GIP endógena ejerce fuertes efectos insulinotrópicos en sujetos sanos, la fuerte reducción del efecto insulinotrópico del GIP y la mejora dependiente del GIP de la respuesta al glucagón posprandial han desalentado el desarrollo de terapias basadas en la GIP para la T2D. Seino, y col., GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences; Journal of Diabetes Investigation, volumen 1, número 1/2 (febrero/abril de 2010) (8-23), pág. 16.

45 Además, se han realizado ensayos clínicos previos de un compuesto coagonista de GIP/GLP1 que tiene una potencia de GIP/GLP1 equilibrada y se ha descubierto que la tolerabilidad a dosis altas estaba limitada por los efectos adversos gastrointestinales. Portron, A. y col. "Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety and tolerability of the novel dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide/glucagon-like peptide-1 agonist RG7697 after single subcutaneous administration in healthy subjects". Diabetes Obes. Metab. 2017;19:1446-1453. Finan, B. y col. "Uhimolecular dual incretins maximize metabolic benefits in rodents, monkeys, and humans". Sci Trans Med. 2013; 5(209):209ra151. La limitación de la dosis asociada con los efectos adversos gastrointestinales puede impedir la dosificación a la dosis eficaz deseada, puede comprometer el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y puede limitar la eficacia del régimen de tratamiento.

55 Si bien los tratamientos para la T2D incluyen agonistas del receptor del GLP-1, actualmente no hay tratamientos aprobados para la T2D que informen sobre el coagonismo del receptor de GIP/GLP. Además, no hay tratamientos disponibles que tengan una relación de potencia entre el GIP y el agonista del receptor GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 para tratar la T2D.

60 Un coagonista del receptor de GIP/GLP-1 que tiene una relación de potencia de aproximadamente 3,6:1 de GIP:GLP-1 se conoce como tirzepatida. En un ensayo clínico de fase II, el tratamiento con tirzepatida con dosis subcutáneas una vez a la semana, incluida una dosis de 15 mg, proporcionó una reducción drástica de la HbA1c, remisión de la diabetes en muchos pacientes después de 26 semanas y una mejora drástica en el manejo del peso.

65 La obesidad es un trastorno médico complejo que resulta en una acumulación excesiva de masa de tejido adiposo. Hoy en día, la obesidad es un problema de salud pública mundial que se asocia con resultados de la salud y morbilidades no deseados. Los tratamientos deseados para pacientes con obesidad se esfuerzan por reducir el exceso

de peso corporal, mejorar las comorbilidades relacionadas con la obesidad, y mantener la reducción de peso a largo plazo. Los tratamientos disponibles para la obesidad son particularmente insatisfactorios para los pacientes con obesidad grave. El tratamiento exitoso de la obesidad se asocia con el alivio o la prevención de la T2D. Existe una necesidad de opciones de tratamiento alternativas para inducir la pérdida de peso terapéutica en pacientes que necesitan dicho tratamiento. Los compuestos que tienen una relación de potencia del agonista del receptor GIP a la potencia del agonista del receptor GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 son útiles para mejorar significativamente el manejo del peso y pueden prevenir la manifestación de la T2D en pacientes anteriormente obesos susceptibles a la T2D.

5 La patente WO2016/111971 describe péptidos que se afirma que tienen actividad de GLP-1 y GIP. La patente WO2013/164483 también describe compuestos que se afirma que tienen actividad de GLP-1 y GIP. La patente n.º US-US9474780 describe generalmente composiciones que contienen un coagonista de GIP/GLP1, administradas por vías parenterales, y generalmente describe un amplio rango de dosificación de hasta aproximadamente 30 mg por persona por semana. La patente n.º US-US9474780 describe el uso de coagonistas de GIP/GLP1 para tratar la diabetes, la obesidad, y otras afecciones. La patente n.º US-US9474780 describe y reivindica la tirzepatida.

10 La presente invención proporciona nuevos regímenes de dosificación de un péptido GIP:GLP-1 para su uso en las terapias mencionadas anteriormente (manejo glucémico/diabetes, obesidad) que incluyen una o más dosis de valoración volumétrica y una dosis de mantenimiento. Más específicamente, la presente invención proporciona nuevos regímenes de dosificación que incluyen una dosis de valoración volumétrica y una dosis de mantenimiento en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y se administra aproximadamente una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente 2 semanas antes de la administración de la dosis de mantenimiento. En otro aspecto, el régimen de dosificación comprende tres dosis de valoración volumétrica: la primera es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento, y una dosis de mantenimiento en donde cada dosis de valoración volumétrica se administra aproximadamente una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente 2 semanas antes de la administración de la siguiente dosis más alta. En aún una tercera realización, el régimen de dosificación comprende cinco dosis de valoración volumétrica: la primera representa aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento, en donde cada dosis de valoración volumétrica se administra aproximadamente una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente 2 semanas antes de la administración de la siguiente dosis más alta. Las realizaciones adicionales son regímenes de dosificación como los anteriores, en donde cada dosis de valoración volumétrica se administra aproximadamente una vez a la semana durante aproximadamente 4 semanas antes de que comience la administración de la siguiente dosis más alta.

20 En una realización, los péptidos GIP:GLP-1 de la presente invención tienen una relación de potencia agonista del receptor medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 de GIP a GLP-1. En una realización, los péptidos GIP:GLP-1 de la presente invención tienen una relación de potencia agonista del receptor medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 5:1 de GIP a GLP-1. En una realización, los péptidos GIP:GLP-1 de la presente invención tienen una relación de potencia agonista del receptor medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 de GIP a GLP-1. En una realización, los péptidos GIP:GLP-1 de la presente invención tienen una relación de potencia agonista del receptor medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 3,5:1 de GIP a GLP-1. En una realización, los péptidos GIP:GLP-1 de la presente invención tienen una relación de potencia agonista del receptor medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 de GIP a GLP-1. En una realización, los péptidos GIP:GLP-1 de la presente invención tienen una relación de potencia agonista del receptor medida después de una incubación de 60 minutos a 37 °C usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 GIP a GLP-1.

25 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de la id. de sec. n.º 3: R₁X₂X₃GTX₆TSDX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄DX₁₆X₁₇AX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀X₃₁ en donde:

30 R₁ es una modificación del grupo amino N-terminal en donde la modificación se selecciona del grupo que consiste en Ac y está ausente;

35 X₁ se selecciona del grupo que consiste en Y, H, D-Tyr, F, desH, y desY;

40 X₂ se selecciona del grupo que consiste en Aib, αMeP, A, P, y D-Ala;

45 o X₁ y X₂ se combinan para formar desH- ψ[NHCO]-Aib;

50 X₃ se selecciona del grupo que consiste en E, N, Aad, y cTA;

X₆ se selecciona del grupo que consiste en F, αMeF, y αMeF(2F);

X₁₀ se selecciona del grupo que consiste en A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, αMeF, αMeF(2F), I, αMeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(i-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

5 X₁₁ se selecciona del grupo que consiste en S, αMeS, y D-Ser;

X₁₂ se selecciona del grupo que consiste en I, S, D-Ile, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

10 X₁₃ se selecciona del grupo que consiste en Nle, Aib, L, αMeL, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₁₄ se selecciona del grupo que consiste en L y K, en donde K se conjuga con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en donde dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho K a través de un enlazador;

15 X₁₆ se selecciona del grupo que consiste en K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, αMeK, R, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

20 X₁₇ se selecciona del grupo que consiste en K, Q, I y un aminoácido conjugado con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en donde dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho aminoácido a través de un enlazador;

X₁₉ se selecciona del grupo que consiste en Q, A, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

25 X₂₀ se selecciona del grupo que consiste en Aib, Q, H, R, K, αMeK, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₁ se selecciona del grupo que consiste en H, Aad, D, Aib, T, A, E, I, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

30 X₂₂ se selecciona del grupo que consiste en F y αMeF;

X₂₃ se selecciona del grupo que consiste en I, L, A, G, F, H, E, V, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

35 X₂₄ se selecciona del grupo que consiste en S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₅ se selecciona del grupo que consiste en Y y αMeY;

40 X₂₆ se selecciona del grupo que consiste en L, αMeL, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₇ se selecciona del grupo que consiste en L, I, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

45 X₂₈ se selecciona del grupo que consiste en E, A, S, D-Glu, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₉ se selecciona del grupo que consiste en Aib, G, A, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

50 X₃₀ se selecciona del grupo que consiste en C, G, G-R₂, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₃₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en P₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (id. de sec. n.^o 4), P₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉-R₂ (id. de sec. n.^o 5), P₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀-R₂ (id. de sec. n.^o 6), K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (id. de sec. n.^o 7), K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉-R₂ (id. de sec. n.^o 8), y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀-R₂ (id. de sec. n.^o 9);

55 en donde:

60 X₃₂ es S o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₃ es S o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₄ se selecciona del grupo que consiste en G, C, y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

65 X₃₅ es A o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

- X₃₆ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H];
 5 X₃₇ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H];
 X₃₈ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H];
 X₃₉ se selecciona del grupo que consiste en C, S, y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H];
 10 X₄₀ se selecciona del grupo que consiste en C y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H];
 q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20; y
 15 R₂ es una modificación del grupo C-terminal, en donde la modificación es NH₂ o está ausente; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 en donde si X₃₀ es G-R₂, entonces X₃₁ está ausente;
 20 en donde no más de uno de X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉, y X₄₀ puede ser un sustituyente que contiene un ácido graso; y
 en donde no más de uno de X₃₀, X₃₄, X₃₉, y X₄₀ puede ser C;
 25 en donde si uno de X₃₀, X₃₄, X₃₉, y X₄₀ es C, entonces ninguno de X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉, y X₄₀ son un sustituyente que contiene un ácido graso;
 30 para usar en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la EHNA o la obesidad, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP: GLP-1 medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado contra el GIP y el GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 y en donde el uso comprende:
 a) la administración de una dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
 35 b) la administración de una dosis de mantenimiento de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.
 40 La presente invención proporciona además un compuesto de la id. de sec. n.º 3 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la NASH u obesidad, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado contra el GIP y el GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 y en donde el uso comprende:
 45 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
 50 b) la administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
 c) la administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
 55 d) la administración de una dosis de mantenimiento de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.
 60 La presente invención proporciona además un compuesto de la id. de sec. n.º 3 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la NASH u obesidad, en donde el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado contra el GIP y el GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 y en donde el uso comprende:

a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

5 b) la administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

10 c) la administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

15 d) la administración de una cuarta dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

20 e) la administración de una quinta dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

25 f) la administración de una dosis de mantenimiento de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

20 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.

25 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la aterosclerosis en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende la administración de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 durante aproximadamente dos semanas y posteriormente la administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1 en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y en donde el péptido GIP:GLP-1 tiene una relación de potencia agonista del receptor medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 de GIP a GLP-1.

30 En una realización adicional de la presente invención, se administran tres dosis de valoración volumétrica (aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 50 % y aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento) comenzando con la dosis del 25 % y en donde cada dosis de valoración volumétrica se administra durante aproximadamente dos semanas antes de que comience la administración de la siguiente dosis más alta. En una realización adicional de la presente invención, se administran cinco dosis de valoración volumétrica (aproximadamente el 17 %, aproximadamente el 33 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 66 % y aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento) comenzando con la dosis del 17 % y en donde cada dosis de valoración volumétrica se administra durante aproximadamente dos semanas antes de la administración de la siguiente dosis más alta. En una realización adicional de la presente invención, la dosis o las dosis de valoración volumétrica se administran durante aproximadamente cuatro semanas antes de que comience la administración de la siguiente dosis más alta.

35 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2, la mejora del manejo glucémico, la mejora del manejo del peso, el tratamiento de la enfermedad renal crónica, el tratamiento de la NAFLD, el tratamiento de la NASH y la curación de la diabetes, la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes, o la prevención de la diabetes, en donde el péptido GIP:GLP-1 tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 5:1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1. En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2, la mejora del manejo glucémico, la mejora del manejo del peso, el tratamiento de la enfermedad renal crónica, el tratamiento de la NASH o la curación de la diabetes, la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes o la prevención de la diabetes, en donde el péptido GIP:GLP-1 tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 3,5:1 como medido después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1.

40 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2, la mejora del manejo glucémico, la mejora del manejo del peso, el tratamiento de la enfermedad renal crónica, el tratamiento de la NASH o la curación de la diabetes, la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes o la prevención de la diabetes, en donde el péptido GIP:GLP-1 es un compuesto de la id. de sec. n.º 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2, la mejora del manejo glucémico, la mejora del manejo del peso, el tratamiento de la enfermedad renal crónica, el tratamiento de la NASH o la curación de la diabetes, la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes o la prevención de la diabetes, en donde el péptido GIP:GLP-1 es un compuesto de la id. de sec. n.º 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde el compuesto de la id. de sec. n.º 3, o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 5:1 como medido después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1. En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes tipo 2, la mejora del manejo glucémico, la mejora del manejo del peso, el tratamiento de la enfermedad renal crónica, el tratamiento de la NASH o la curación de la diabetes, la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes o la prevención de la diabetes, en donde el péptido GIP:GLP-1 es un compuesto de la id. de sec. n.º 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en donde el compuesto de la id. de sec. n.º 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 3,5:1 medido después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

15 a) la administración subcutánea a dicho paciente de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

20 b) la administración a dicho paciente de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.

25 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

30 a) la administración subcutánea a dicho paciente de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

35 b) la administración subcutánea a dicho paciente de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 aproximadamente una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

40 c) la administración subcutánea a dicho paciente de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 aproximadamente una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración subcutánea a dicho paciente de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

45 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

50 a) la administración subcutánea a dicho paciente de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

55 b) la administración subcutánea a dicho paciente de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 aproximadamente una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

60 c) la administración subcutánea a dicho paciente de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 aproximadamente una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) la administración subcutánea a dicho paciente de una cuarta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 aproximadamente una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

5 e) la administración subcutánea a dicho paciente de una quinta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 aproximadamente una vez a la semana durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

10 f) administración subcutánea a dicho paciente de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

15 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en la curación de la diabetes, la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes o la prevención de la diabetes en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

20 a) la administración a dicho paciente de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

25 b) administración a dicho paciente de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.

30 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en la curación de la diabetes, la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes o la prevención de la diabetes en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

35 a) la administración a dicho paciente de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

40 b) la administración a dicho paciente de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

c) la administración a dicho paciente de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

45 d) administración a dicho paciente de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.

50 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 para su uso en la curación de la diabetes, la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes o la prevención de la diabetes en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

55 a) la administración a dicho paciente de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

60 b) la administración a dicho paciente de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

c) la administración a dicho paciente de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

65

- d) la administración a dicho paciente de una cuarta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 5 e) la administración a dicho paciente de una quinta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- f) administración a dicho paciente de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;
- 10 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.
- 15 En una realización 23(a), la presente invención proporciona un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:
- 20 a) administración de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 25 b) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;
- en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.
- 30 En una realización 23(b), la presente invención proporciona un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:
- 35 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 40 b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- d) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;
- 45 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.
- 50 En una realización 23(c), la presente invención proporciona un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:
- 55 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 60 b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- d) administración de una cuarta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

e) administración de una quinta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

f) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

5 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es 10 aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora del manejo glucémico en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

15 a) administración de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

20 b) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.

25 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora del manejo glucémico en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

30 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

35 c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

40 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.

45 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora del manejo glucémico en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

50 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

55 c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración de una cuarta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

60 e) administración de una quinta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

f) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

65

en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.

5 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora del manejo del peso en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

10 a) administración de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

15 b) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.

20 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora del manejo del peso en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

25 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

30 c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

35 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.

40 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora del manejo del peso en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

45 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

50 c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración de una cuarta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

55 e) administración de una quinta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

f) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

60 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

5 a) administración de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

10 b) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

15 en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

15 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

20 b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

25 c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

30 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

35 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

40 b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

45 c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración de una cuarta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

50 e) administración de una quinta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

f) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

55 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.

60 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la NAFLD en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

65 a) administración de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de

caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

5 b) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.

10 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la NAFLD en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

15 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

20 b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

25 c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

30 d) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

35 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.

40 En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la NAFLD en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

45 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

50 b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración de una cuarta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

e) administración de una quinta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

f) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

55 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.

60 En una realización 28(a), la presente invención proporciona un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la NASH en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

a) administración de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

65 b) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.

En una realización 28(b), la presente invención proporciona un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la NASH en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.

En una realización 28(c), la presente invención proporciona un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la NASH en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

d) administración de una cuarta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

e) administración de una quinta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

f) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes, o en la prevención de la diabetes en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

a) administración de una dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

b) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes, o en la prevención de la diabetes en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

- 5 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 10 b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 15 d) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.

En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inducción de la remisión o la regresión de la diabetes, o en la prevención de la diabetes en un paciente que lo necesita, en donde el uso comprende:

- 25 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1, medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 30 b) administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- c) administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 35 d) administración de una cuarta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 40 e) administración de una quinta dosis de valoración volumétrica de ese péptido GIP:GLP-1 durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- f) administración de una dosis de mantenimiento de ese péptido GIP:GLP-1;

45 en donde la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.

50 En una realización, las dosis de valoración volumétrica de cualquiera de las realizaciones anteriores se administran cada una durante aproximadamente cuatro semanas antes de que comience la administración de la siguiente dosis más alta.

55 En una realización, el péptido GIP:GLP-1 de cualquiera de las realizaciones anteriores es un péptido de la id. de sec. n.º 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, el péptido GIP:GLP-1 de cualquiera de las realizaciones anteriores tiene una relación de potencia agonista del receptor que es de 2,5:1 a aproximadamente 5:1 de GIP a GLP-1.

60 En una realización, el péptido GIP:GLP-1 de cualquiera de las realizaciones anteriores tiene una relación de potencia agonista del receptor que es de 2,5:1 a aproximadamente 3,5:1 de GIP a GLP-1.

65 En la presente memoria se describe una composición que comprende un péptido GIP:GLP-1 que tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de

- caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- La composición puede administrarse durante al menos dos semanas como una dosis escalonada.
- 5 La composición puede administrarse como una dosis de mantenimiento durante al menos dos semanas.
- 10 En la realización 35, es un péptido GIP/GLP-1 para su uso en el tratamiento de la diabetes en un paciente que lo necesita, en donde la relación de potencia del receptor GIP:GLP-1 del péptido GIP/GLP-1 medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado frente a GIP y GLP-1 es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1.
- 15 En la realización 35(a) es un péptido GIP/GLP-1 de la realización 35 en donde el péptido se administra durante un mínimo de aproximadamente 2 semanas.
- 15 En la realización 35(b) es un péptido GIP/GLP-1 de la realización 35 o 35 (a) en donde el péptido se administra como al menos una dosis escalonada durante un mínimo de aproximadamente 2 semanas.
- 20 También se describe en la presente memoria un péptido GIP:GLP-1 para su uso en combinaciones simultáneas, separadas y secuenciales con uno o más agentes seleccionados entre metformina, una tiazolidindiona, una sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, un cotransportador de glucosa y sodio, un inhibidor del SGLT-2, un modulador del factor 15 de diferenciación del crecimiento (“GDF15”), un modulador del péptido tirosina tirosina (“PYY”), una insulina modificada, amilina, un agonista dual del receptor de amilina calcitonina, y un agonista de la oxintomodulina (“OXM”) en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo compuesto por la diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, aterosclerosis, NALFD y NASH. En la presente memoria se describe además un péptido GIP:GLP-1 para su uso en combinaciones simultáneas, separadas y secuenciales con uno o más agentes seleccionados entre metformina, una tiazolidindiona, una sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, un cotransportador de glucosa y sodio, un inhibidor del SGLT-2, GDF 15, PYY, una insulina modificada, amilina, un agonista del receptor dual de amilina y calcitonina, y OXM en la mejora del manejo glucémico y/o el manejo del peso.
- 25 30 También se describe en la presente memoria un péptido GIP:GLP-1 para su uso en combinaciones simultáneas, separadas y secuenciales con uno o más agentes seleccionados entre metformina, una tiazolidindiona, una sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, un cotransportador de glucosa y sodio, un inhibidor del SGLT-2, GDF 15, PYY, una insulina modificada, amilina, un agonista del receptor dual de amilina y calcitonina, y OXM para curar la diabetes, inducir la remisión o la regresión de la diabetes, o prevenir la diabetes. En la presente memoria se describe un péptido GIP:GLP-1 en una combinación de dosis fija con uno o más agentes seleccionados entre metformina, una tiazolidindiona, una sulfonilurea, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, un cotransportador de glucosa y sodio, un inhibidor del SGLT-2, GDF15, PYY, una insulina modificada, amilina, un agonista dual del receptor de amilina calcitonina, y OXM.
- 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270

- GLP, en donde la potencia agonista del GIP es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10 veces la potencia del receptor de GLP1 medida mediante el ensayo de caseína cAMP, en donde la potencia se normaliza frente al GIP y el GLP naturales el día en que se realiza el ensayo. En una realización los compuestos de la id. de sec. n.º 3 tienen una actividad deseable de los receptores de GIP y GLP, en donde la potencia agonista del GIP es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 5 veces la potencia del receptor de GLP1 medida mediante el ensayo de caseína cAMP, descrito en la presente memoria a continuación, en donde la potencia se normaliza frente al GIP y el GLP naturales el día en que se realiza el ensayo.
- 5
- Tal como se usa en la presente memoria, “dosis de mantenimiento” significa una dosis eficaz para tratar al paciente con un perfil de efectos secundarios que apoya la dosificación crónica. El término “dosis eficaz” se refiere a la cantidad o dosis de un péptido GIP:GLP-1 que, tras la administración de una dosis única o múltiple al paciente, proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento. Un experto en la técnica puede determinar una dosis eficaz usando las descripciones de los ensayos clínicos expuestas en la presente memoria junto con técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Al determinar la cantidad eficaz para un sujeto, el médico tratante considera una serie de factores, que incluyen, aunque no de forma limitativa: la especie del mamífero; su tamaño, edad, y estado general de salud; la enfermedad o trastorno específico de que se trate; el grado de afectación o la gravedad de la enfermedad o trastorno; la respuesta del paciente individual; el compuesto concreto administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad del preparado administrado; la pauta posológica seleccionada; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias pertinentes.
- 10
- 15
- 20
- Tal como se usa en la presente memoria, el término “valoración volumétrica” o “dosis de valoración volumétrica” también significa y puede ser intercambiable con una dosis escalonada o escalonada.
- 25
- Como se usa en la presente memoria, el término GIP a GLP-1 también significa y puede ser intercambiable con GIP:GLP-1. Por lo tanto, cuando se usa “de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10:1 de GIP a GLP-1” o “de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 de GIP a GLP-1”, también significa aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 de actividad de GIP a 1 de actividad de GLP-1 o aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 de actividad de GIP:1 de actividad de GLP-1.
- 30
- 35
- Cuando se usan en la presente memoria en referencia a uno o más de los receptores de GIP o GLP-1, los términos “actividad”, “activa”, “que activa” y similares se refieren a la capacidad de un compuesto para unirse a los receptores e inducir una respuesta en los mismos, tal como se mide usando ensayos conocidos en la técnica, tales como los ensayos *in vitro* que se describen a continuación. Tal actividad puede medirse *in vivo* usando suero. La relación de potencia agonista del receptor de un péptido GIP:GLP-1 se mide usando el ensayo de caseína cAMP, como se describe a continuación en la presente memoria.
- 40
- La afinidad de un compuesto coagonista de GIP:GLP-1 particular por cada uno de los receptores de GIP y GLP-1 puede medirse usando técnicas conocidas en la técnica para medir los niveles de unión al receptor, que incluyen, por ejemplo, las descritas en los ejemplos siguientes, y se expresa comúnmente como un valor de K_i ; sin embargo, la relación de potencia del GIP, que es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 veces la potencia del receptor en el receptor de GLP-1, se determina mediante el ensayo de caseína cAMP, a continuación.
- 45
- En una realización, una composición farmacéutica de un péptido GIP:GLP-1 es adecuada para la administración mediante una vía parenteral (p. ej., subcutánea, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, o transdérmica). En una realización, una composición farmacéutica de un péptido GIP:GLP-1 es adecuada para la administración oral (p. ej., comprimido, cápsula). Tales composiciones farmacéuticas y los procesos para prepararlas son generalmente bien conocidos en la técnica. (Véase, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (D.B. Troy, Editor, 21.^a Edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2006). En una realización de la presente invención, la vía de administración es subcutánea. En una realización de la presente invención, la vía de administración es oral.
- 50
- Como se usa en la presente memoria, el “manejo glucémico” se refiere al mantenimiento o la reducción de los niveles de HbA1c de un paciente; “que mejoran” el manejo glucémico se refiere a la reducción de la HbA1c.
- 55
- Como se usa en la presente memoria, “manejo del peso” se refiere al manejo de la obesidad en un individuo; “que mejora” el manejo del peso se refiere a una reducción del peso corporal.
- 60
- Como se usa en la presente memoria, “HbA1c” se refiere a los niveles de hemoglobina glucosilada, que se desarrollan cuando la hemoglobina se une a la glucosa en la sangre. Los niveles de HbA1c son una medida comúnmente usada para el manejo glucémico en pacientes con diabetes; los niveles reducidos de HbA1c generalmente indican un mejor manejo glucémico. En el contexto de los métodos de la presente invención, los métodos de la presente invención dan como resultado una disminución de la HbA1c. En ciertas realizaciones, la disminución de la HbA1c disminuye en relación con los niveles de HbA1c que resultan del tratamiento con una dosis más baja de un péptido GIP:GLP-1.
- 65
- Tal como se usa en la presente memoria, el término “que administra” significa la administración por parte de una enfermera, un proveedor de atención médica, un paciente o cualquier otro individuo, incluida la autoadministración

según las indicaciones del médico. Esto incluye no solo el suministro en el cuerpo, sino también la prescripción, la dispensación o la asistencia de cualquier modo durante el parto.

5 Tal como se usan en la presente memoria, los términos “tratamiento”, “tratar”, y similares, significan incluir retrasar o atenuar la progresión de una enfermedad o trastorno. Los términos significan aliviar, aminorar, o reducir uno o más síntomas de un trastorno o afección, incluso si el trastorno o afección no se elimina. El término incluye prevenir la manifestación.

10 Como se usa en la presente memoria, “remisión de la diabetes” significa que un paciente, al usar un péptido GIP:GLP-1 para el tratamiento de la diabetes, alcanza su objetivo de tratamiento del manejo glucémico.

15 Como se usa en la presente memoria, el término péptido GIP:GLP-1 es un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una relación de potencia agonista de GIP: GLP de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1. El tratamiento con el péptido GIP:GLP-1 para curar la diabetes puede prevenir, reducir la gravedad de, o inducir la remisión de la diabetes en tal paciente. En una realización un paciente que usa un péptido GIP:GLP-1 para el tratamiento de la diabetes, alcanza su objetivo de tratamiento del manejo glucémico, y no requiere ningún medicamento antidiabético concomitante para mantener el objetivo de manejo glucémico. En una realización, un paciente que usa un péptido GIP:GLP-1 en el tratamiento de la diabetes alcanza al menos su objetivo de tratamiento del manejo glucémico, y el objetivo del tratamiento se mantiene con el cese del tratamiento usando un péptido GIP:GLP-1 y todos los demás medicamentos para la diabetes. En una realización un paciente que usa un péptido GIP:GLP-1 en el tratamiento de la diabetes alcanza al menos su objetivo de tratamiento del manejo glucémico, y el objetivo del tratamiento se mantiene durante al menos aproximadamente un mes con el cese del tratamiento con un péptido GIP:GLP-1 y todos los demás medicamentos para la diabetes. En una realización un paciente que usa un péptido GIP:GLP-1 en el tratamiento de la diabetes alcanza al menos su objetivo de tratamiento del manejo glucémico, y el objetivo del tratamiento se mantiene durante al menos aproximadamente seis meses con el cese del tratamiento con un péptido GIP:GLP-1 y todos los demás medicamentos para la diabetes. En una realización el paciente no puede alcanzar sus objetivos glucémicos antes de un tratamiento con el péptido GIP:GLP-1. En una realización el paciente no ha logrado alcanzar su objetivo glucémico usando la medicación oral para la diabetes. En una realización, el paciente no ha logrado alcanzar su objetivo glucémico usando el tratamiento con metformina. En una realización el objetivo glucémico del paciente es menor que aproximadamente el 5,7 %.

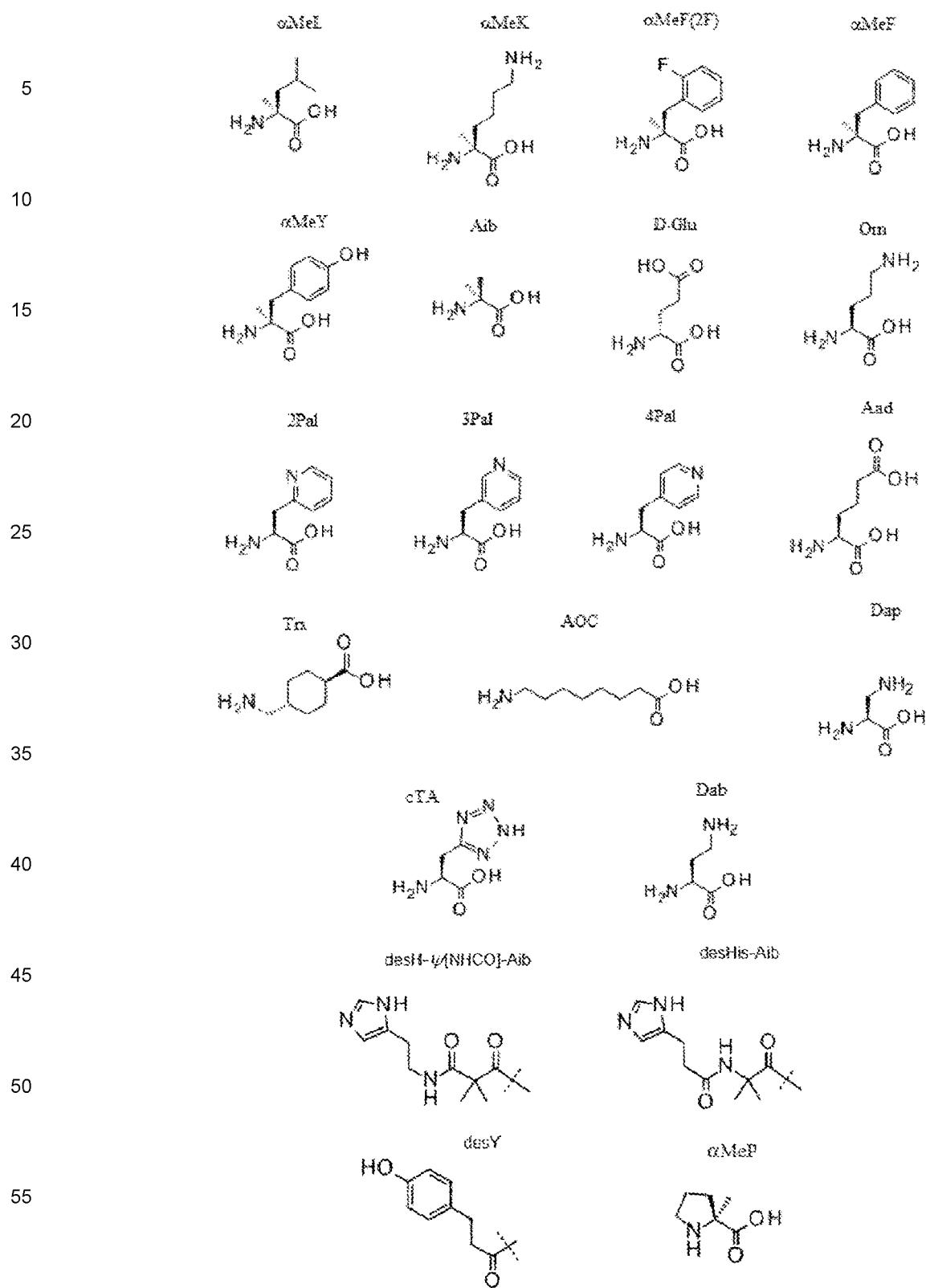
30 Como se usa en la presente memoria, “paciente” “o pacientes” se refiere a un mamífero que necesita tratamiento para una afección o trastorno. En una realización, el paciente es un ser humano con una enfermedad o afección que se beneficiaría del tratamiento con un péptido GIP:GLP-1 que tenga una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1.

35 Tal como se usa en la presente memoria, “EDTA” significa ácido etilendiaminotetraacético. Tal como se usa en la presente memoria, “DMSO” significa sulfóxido de dimetilo. Tal como se usa en la presente memoria, “CPM” significa recuentos por minuto. Tal como se usa en la presente memoria, “IBMX” significa 3-isobutil-1-metilxantina. Tal como se usa en la presente memoria, “LC/MS” significa cromatografía líquida/espectrometría de masas. Tal como se usa en la presente memoria, “HTRF” significa fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo. Tal como se usa en la presente memoria, “BSA” significa albúmina sérica bovina.

40 Curar la diabetes, inducir la remisión o regresión de la diabetes, o prevenir la diabetes

45 A pesar de los avances en el tratamiento de la diabetes, muchos pacientes que reciben tal tratamiento no pueden alcanzar su objetivo de manejo glucémico o de HbA1c. Esta invención proporciona una cura para la diabetes en donde un paciente que recibe tratamiento para la diabetes con un péptido GIP:GLP1 puede alcanzar su objetivo de HbA1c, y en donde tal paciente mantiene su objetivo de HbA1c después de la suspensión del tratamiento con el péptido GIP:GLP1. En una realización, el paciente que recibe el tratamiento con el péptido GIP:GLP1 para la diabetes mantiene su objetivo de HbA1c después de suspender todos los medicamentos aprobados para su uso en el tratamiento del manejo glucémico o de la diabetes. Tal como se usa en la presente memoria, el término “medicamento para la diabetes”, “medicamento para la diabetes” y similares, significa un medicamento aprobado por la agencia reguladora pertinente para su uso en el tratamiento del manejo glucémico o la diabetes de tipo II. En una realización la medición de la HbA1c en el paciente tratado por diabetes es inferior o igual a aproximadamente el 5,9 %. En una realización el paciente mantiene su nivel objetivo de HbA1c durante al menos un mes sin la administración adicional del péptido GIP:GLP1. En una realización el paciente tratado previamente para la diabetes usando el péptido GIP:GLP1 mantiene su nivel objetivo de HbA1 durante al menos un mes sin la administración de más péptido GIP:GLP1 o cualquier otro medicamento para la diabetes. En una realización el paciente mantiene su nivel objetivo de HbA1c durante al menos 6 meses sin la administración de más péptido GIP:GLP1 o cualquier otro medicamento para la diabetes.

50 Tal como se usa en la presente memoria, el término “aminoácido” significa tanto aminoácidos de origen natural como aminoácidos no naturales. Los aminoácidos se representan típicamente usando códigos estándar de una letra (p. ej., L = leucina), así como residuos sustituidos con alfa-metilo de aminoácidos naturales (p. ej., α -metilo leucina, o α MeL y α -metilo lisina, o α MeK) y ciertos otros aminoácidos no naturales, tal como el ácido alfa aminoisobutírico o “Aib”, “4Pal”, “Orn”, y similares. Las estructuras de estos aminoácidos aparecen a continuación:



Tal como se usa en la presente memoria, "Om" significa ornitina. Tal como se usa en la presente memoria, "4Pal" significa 3-(4-piridil)-L-alanina. Tal como se usa en la presente memoria, " α MeF(2F)" significa 2-Fl-fenilalanina alfa-metilo. Tal como se usan en la presente memoria, " α MeY" " α MeK" y " α MeL" significan alfa metil tirosina, alfa metil lisina, y alfa metil leucina, respectivamente. Como se usa en la presente memoria, "e" y "D-Glu" significan ácido D-glutámico.

5 Cuando se usa en la presente memoria, el término “aminoácido conjugado con un ácido graso C₁₆-C₂₂” se refiere a cualquier aminoácido natural o no natural con un grupo funcional que se ha modificado químicamente para conjugarse con un ácido graso mediante un enlace directo al ácido graso o, preferiblemente, mediante un enlazador. Los ejemplos de tales grupos funcionales incluyen grupos amino, carboxilo, cloro, bromo, yodo, azido, alquinilo, alquenilo, y tiol. Los ejemplos de aminoácidos naturales que incluyen tales grupos funcionales incluyen K (amino), C (tiol), E (carboxilo) y D (carboxilo). En una realización, el aminoácido conjugado es K.

10 10 El término “ácido graso C₁₆-C₂₂”, tal como se usa en la presente memoria significa un ácido carboxílico con entre 16 y 22 átomos de carbono. En una realización, el ácido graso C₁₆-C₂₂ adecuado para su uso en la presente memoria puede ser un diácido saturado. En una realización, el ácido graso es C₂₀-C₂₂. En una realización, q se selecciona del grupo que consiste en 14, 16, 18, y 20. En una realización, q se selecciona entre 18 y 20. En una realización, q es 18. En una realización, q es 20.

15 15 En una realización, los ácidos grasos C₁₆-C₂₂ saturados específicos que son adecuados para los compuestos y usos de los mismos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, ácido hexadecanodioico (diácido C₁₆), ácido heptadecanodioico (diácido C₁₇), ácido octadecanodioico (diácido C₁₈), ácido nonadecanodioico (diácido C₁₉), eicosanodioico ácido (diácido C₂₀), ácido heneicosanodioico (diácido C₂₁), ácido docosanodioico (diácido C₂₂), incluidos derivados ramificados y sustituidos de los mismos.

20 20 En una realización, el ácido graso C₁₆-C₂₂ se selecciona del grupo que consiste en un diácido C₁₈ saturado, un diácido C₁₉ saturado, un diácido C₂₀ saturado, y derivados ramificados y sustituidos de los mismos. En una realización, el ácido graso C₁₆-C₂₂ se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, ácido araquídico y ácido eicosanodioico. En una realización, el ácido graso C₁₆-C₂₂ es ácido araquídico.

25 25 Tal como se usa en la presente memoria, “tecnología de extensión temporal” significa una tecnología de extensión temporal de péptidos, por ejemplo, albúmina sérica humana recombinante (“rHSA”), conjugación de péptidos con un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como una secuencia polimérica de aminoácidos (“XTEN”), un polímero de carbohidratos similar a la heparina no sulfatado (“HEP”), hidroxietilalmidón (“HES”), llamados fragmentos de anticuerpos de cadena pesada (“VHH”), pegilación, conjugación de Fc, albúmina sérica bovina (“BSA”) (Sleep, D. Expert Opin Drug Del (2015) 12, 793-812; Podust VN y col. J Control. Release, 2015; ePUB; Hey, T. y col., en: R. Kontermann (Ed.), Therapeutic Proteins: Strategies to Modulate their Plasma Half-Lives, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Alemania, 2012, págs. 117-140; DeAngelis, PL, Drug Dev Delivery (2013), 31 de enero de 2012. La tecnología de extensión temporal puede aplicarse usando un grupo enlazador. La tecnología de extensión temporal puede aplicarse usando 0, 1, 2, o 3 aminoácidos como enlazador.

35 35 Un compuesto que tiene una relación de potencia de GIP que es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 veces la potencia del receptor en el receptor de GLP-1 puede modificarse adicionalmente usando una tecnología de extensión temporal de péptidos, por ejemplo, albúmina sérica humana recombinante (“rHSA”), conjugación de péptidos con un polímero farmacéuticamente aceptable, tal como una secuencia polimérica de aminoácidos (“XTEN”), un polímero de carbohidratos tipo heparina no sulfatado (“HEP”) e hidroxilo almidón etílico (“HES”).

40 En una realización, es un péptido GIP:GLP-1 de la fórmula:

45 45 R₁X₂X₃GTX₆TSDX₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄DX₁₆X₁₇AX₁₉X₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀X₃₁ (Id. de sec. n.º 3)

en donde:

50 50 R₁ es una modificación del grupo amino N-terminal en donde la modificación se selecciona del grupo que consiste en Ac y está ausente;

55 55 X₁ se selecciona del grupo que consiste en Y, H, D-Tyr, F, desH, y desY;

60 60 X₂ se selecciona del grupo que consiste en Aib, αMeP, A, P, y D-Ala;

65 65 o X₁ y X₂ se combinan para formar desH- ψ[NHCO]-Aib;

X₃ se selecciona del grupo que consiste en E, N, Aad, y cTA;

X₆ se selecciona del grupo que consiste en F, αMeF, y αMeF(2F);

X₁₀ se selecciona del grupo que consiste en A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, αMeF, αMeF(2F), I, αMeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(i-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₁₁ se selecciona del grupo que consiste en S, αMeS, y D-Ser;

X₁₂ se selecciona del grupo que consiste en I, S, D-Ile, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₁₃ se selecciona del grupo que consiste en Nle, Aib, L, αMeL, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

5 X₁₄ se selecciona del grupo que consiste en L y K, en donde K se conjuga con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en donde dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho K a través de un enlazador;

10 X₁₆ se selecciona del grupo que consiste en K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, αMeK, R, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

15 X₁₇ se selecciona del grupo que consiste en K, Q, I y un aminoácido conjugado con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en donde dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho aminoácido a través de un enlazador;

X₁₉ se selecciona del grupo que consiste en Q, A, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

15 X₂₀ se selecciona del grupo que consiste en Aib, Q, H, R, K, αMeK, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

20 X₂₁ se selecciona del grupo que consiste en H, Aad, D, Aib, T, A, E, I, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₂ se selecciona del grupo que consiste en F y αMeF;

25 X₂₃ se selecciona del grupo que consiste en I, L, A, G, F, H, E, V, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₄ se selecciona del grupo que consiste en S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

30 X₂₅ se selecciona del grupo que consiste en Y y αMeY;

X₂₆ se selecciona del grupo que consiste en L, αMeL, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

35 X₂₇ se selecciona del grupo que consiste en L, I, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₈ se selecciona del grupo que consiste en E, A, S, D-Glu, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

40 X₂₉ se selecciona del grupo que consiste en Aib, G, A, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₃₀ se selecciona del grupo que consiste en C, G, G-R₂, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

45 X₃₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en PX₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (id. de sec. n.º 4), PX₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉-R₂ (id. de sec. n.º 5),

PX₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀-R₂ (id. de sec. n.º 6), K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H]

X₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (id. de sec. n.º 7), K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H]

X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉-R₂ (id. de sec. n.º 8), and K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H]

50 X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀-R₂ (id. de sec. n.º 9);

en donde:

55 X₃₂ es S o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₃ es S o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₄ se selecciona del grupo que consiste en G, C, y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

60 X₃₅ es A o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₆ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₇ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

65 X₃₈ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₉ se selecciona del grupo que consiste en C, S, y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H];

X₄₀ se selecciona del grupo que consiste en C y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_q-CO₂H];

5 q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20; y R₂ es una modificación del grupo C-terminal, en donde la modificación es NH₂ o está ausente;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 en donde si X₃₀ es G-R₂, entonces X₃₁ está ausente;

15 en donde no más de uno de X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉, y X₄₀ puede ser un sustituyente que contiene un ácido graso; y

15 en donde no más de uno de X₃₀, X₃₄, X₃₉, y X₄₀ puede ser C; y

20 en donde si uno de X₃₀, X₃₄, X₃₉, y X₄₀ es C, entonces ninguno de X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉, y X₄₀ son un sustituyente que contiene un ácido graso;

20 en donde el péptido GIP:GLP-1 tiene una relación de potencia agonista del receptor que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1.

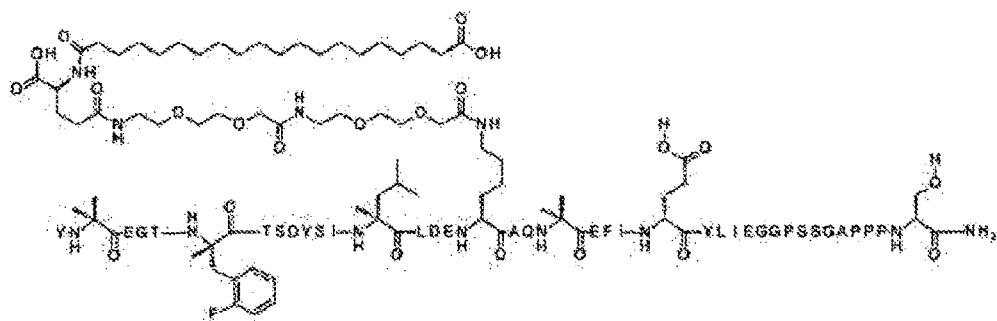
25 Una realización adicional proporciona un nuevo péptido GIP:GLP-1 de la id. de sec. n.º 3, en donde el péptido GIP:GLP-1 tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 5:1. Una realización adicional de la presente invención es un nuevo péptido GIP:GLP-1 de la id. de sec. n.º 3, en donde el péptido GIP:GLP-1 tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP:GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 3,5:1.

30 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes compuestos que demuestran la relación de potencia de GIP deseada que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10 veces mayor que la potencia del receptor en el receptor de GLP-1 usando el ensayo de caseína cAMP; sin embargo, estos péptidos ilustrativos no deben interpretarse como limitantes.

35 Síntesis de péptidos - péptido 1

Y-Aib-EGT-αMeF(2F)-TSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γGlu)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH₂ (id. de sec. n.º 10).

40 La estructura de la id. de sec. n.º 10 se representa a continuación usando los códigos de aminoácidos estándar de una sola letra, con la excepción de los residuos Aib2, αMeF(2F)6, αMeL13, K17, Aib20, D-Glu24, y Ser39, donde las estructuras de estos residuos de aminoácidos se han expandido:



45 La cadena principal peptídica del péptido 1 se sintetiza usando la química de fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc) /terc butilo(t-Bu) en un sintetizador de péptidos Symphony X (Gyros Protein Technologies. Tucson, Arizona).

50 60 La resina consiste en poliestireno reticulado DVB al 1 % (resina de baja carga Fmoc-Rink-MBHA, malla 100-200, EMD Millipore) a una sustitución de 0,3-0,4 meq/g. Se usaron grupos protectores de cadena lateral estándar. Se usó Fmoc-Lis(Mtt)-OH para la lisina en la posición 17 y Boc-Tir(tBu)-OH para la tirosina en la posición 1. Los grupos Fmoc se eliminan antes de cada etapa de acoplamiento (2 x 7 minutos) usando piperidina al 20 % en DMF. Todos los acoplamientos de aminoácidos estándar se realizan durante 1 hora con una amina primaria y 3 horas con una amina secundaria, usando una relación molar igual de aminoácido Fmoc (0,3 mM), diisopropilcarbodiimida (0,9 mM) y oxima (0,9 mM), con un exceso molar de 9 veces sobre la carga peptídica teórica. Las excepciones son los acoplamientos a

aminoácidos C- α -metilados, que se acoplan durante 3 horas. Una vez completada la síntesis de la cadena principal peptídica, la resina se lava minuciosamente con DCM 6 veces para eliminar el DMF residual. El grupo protector Mtt de la lisina en la posición 17 se elimina selectivamente de la resina peptídica usando dos tratamientos con hexafluoroisopropanol al 30 % (Oakwood Chemicals) en DCM (tratamiento de 2 x 40 minutos).

5 El acoplamiento posterior del resto enlazador de ácidos grasos se logra mediante el acoplamiento del ácido 2-[2-(2-Fmoc-amino-etoxi)-etoxi]-acético (Fmoc-AEEA-OH, ChemPep, Inc.), el éster α -t-butílico del ácido Fmoc-glutámico (Fmoc-Glu-OtBu, Ark Pharm, Inc.), el ácido eicosanodioco (WuXi AppTec, Shanghai, China). Exceso de reactivos 3 veces mayor (AA: PyAOP: DIPEA=1: Se usan 1:1 mol/mol) para cada acoplamiento que dura 1 hora.

10 Una vez completada la síntesis, la resina peptídica se lava con DCM, y después se seca completamente al aire. La resina seca se trata con 10 ml de cóctel de escisión (ácido trifluoroacético: agua: triisopropilsilano, 95:2,5:2,5 v/v) durante 2 horas a temperatura ambiente. La resina se separa por filtración, se lava dos veces cada vez con 2 ml de TFA, puro y los filtrados combinados se tratan con un exceso de volumen de 5 veces de éter dietílico frío (-20 °C) para precipitar el péptido bruto. La suspensión de péptido/éter se centrifuga después a 3500 rpm durante 2 minutos para

15 formar un sedimento sólido, el sobrenadante se decanta, y el sedimento sólido se tritura con éter dos veces más y se seca al vacío. El péptido crudo se solubiliza en 20 % de acetonitrilo/20 % de ácido acético/60 % de agua y se purifica por RP-HPLC en una columna preparativa Luna de 5 μ m Fenil-Hexil (21 x 250 mm, Phenomenex) con gradientes lineales de acetonitrilo de 100 % y un sistema regulador de TFA/agua al 0,1 % (30-50 % de acetonitrilo en 60 min).

20 La pureza del péptido se evalúa usando RP-HPLC analítico y los criterios de agrupación son > 95 %. Se ha descubierto que la pureza del grupo principal del compuesto 1 es del 98,0 %. La posterior liofilización del conjunto principal de productos produjo la sal TFA del péptido liofilizado. El peso molecular se determina mediante LC-MS (obsd: M+3 = 1657,2; Calc M+3 = 1657,0).

25 Péptidos 2 al péptido 265

Los compuestos según el péptido 2 (id. de sec. n.º 11) hasta el péptido 265 (id. de sec. n.º 145), que se muestran en la tabla 1 siguiente, se preparan sustancialmente como se describe mediante los procedimientos del péptido 1.

30 Ensayos de unión

El glucagón (denominado Gcg) es un estándar de referencia preparado en Eli Lilly and Company. El GLP-1, 7-36-NH₂ (denominado GLP-1) se obtiene de CPC Scientific (Sunnyvale, California, 97,2 % de pureza, alícuotas de 100 μ M en DMSO al 100 %). El GIP 1-42 (denominado GIP) se prepara en Lilly Research Laboratories usando síntesis de péptidos y cromatografía por HPLC como se ha descrito anteriormente (pureza > 80 %, alícuotas de 100 μ M en DMSO al 100 %). El Gcg [¹²⁵I]-radiomarcado, GLP-1, o GIP se prepara usando [¹²⁵I]-lactoperoxidasa y se obtiene de Perkin Elmer (Boston, Massachussets).

40 Las líneas celulares transfectadas de modo estable se preparan subclonando el ADNc del receptor en un plásmido de expresión pcADN3 y se transfecan en células 293 de riñón embrionario humano (HEK) (hGcgR y hGLP-1R) o de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés) (hGIPR), seguido de una selección con genetina (hGLP-1R y hGIPR) o higromicina B (hGcgR).

45 Se usan dos métodos para la preparación de membranas celulares crudas.

50 Método 1: Los sedimentos celulares congelados se lisan en hielo en un regulador hipotónico que contiene 50 mM de Tris HCl, pH al 7,5, e inhibidores de proteasa Roche Complete™ con EDTA. La suspensión celular se rompe usando un homogeneizador Potter-Elvehjem de vidrio equipado con un mortero de Teflon® durante 25 golpes. El homogeneizado se centrifuga a 4 °C a 1100 \times g durante 10 minutos. El sobrenadante se recolecta y se almacena en hielo mientras los gránulos se resuspenden en un regulador de homogeneización y vuelven a homogeneizarse como se ha descrito anteriormente. El homogeneizado se centrifuga a 1100 \times g durante 10 minutos. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante y se centrifuga a 35000 \times g durante 1 hora a 4 °C. El gránulo de membrana resultante se resuspende en un regulador de homogeneización que contiene inhibidores de proteasa a aproximadamente 1 a 3 mg/ml, se congela rápidamente en nitrógeno líquido y se almacena como alícuotas en un congelador a -80 °C hasta su uso.

55 Método 2: Los sedimentos celulares congelados se lisan sobre hielo en un regulador hipotónico que contiene 50 mM de Tris HCl, pH al 7,5, 1 mM de MgCl₂, e inhibidores de proteasa libres de EDTA de Roche Complete™ y 25 unidades/ml de ADNasa I (Invitrogen). La suspensión celular se rompe usando un homogeneizador Potter-Elvehjem de vidrio equipado con un mortero de Teflon® durante 20 a 25 golpes. El homogeneizado se centrifuga a 4 °C a 1800 \times g durante 15 minutos. El sobrenadante se recolecta y se almacena en hielo mientras los gránulos se resuspenden en un regulador de homogeneización (sin ADNasa I) vuelven a homogeneizarse como se ha descrito anteriormente. El homogeneizado se centrifuga a 1800 \times g durante 15 minutos. El segundo sobrenadante se combina con el primer sobrenadante y se centrifuga un tiempo adicional a 1800 \times g durante 15 minutos. El sobrenadante total se centrifuga después a 25000 \times g durante 30 minutos a 4 °C. El gránulo de membrana resultante se resuspende en un regulador

de homogeneización (sin ADNasa I) que contiene inhibidores de proteasa a aproximadamente 1 a 3 mg/ml y se almacena como alícuotas en un congelador a -80 °C hasta su uso.

Métodos de determinación de la unión

Las constantes de disociación de unión en equilibrio (K_d) para las diversas interacciones receptor/radioligando se determinan a partir del análisis de unión por competencia homóloga en lugar de la unión por saturación debido al alto contenido de propanol en el solución madre [^{125}I]. Los valores de K_d determinados para las preparaciones de receptores fueron los siguientes: hGcgR (3,9 nM), hGLP-1R (1,2 nM) y hGIPR (0,14 nM).

Unión al glucagón [^{125}I]

Los ensayos de unión al receptor Gcg humano se realizan usando un formato de ensayo de proximidad por centelleo (SPA, por sus siglas en inglés) con bolillas de aglutinina de germen de trigo (WGA, por sus siglas en inglés) (Perkin Elmer). El regulador de unión contiene 25 mM ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico (HEPES), pH al 7,4, 2,5 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, bacitracina al 0,1 % (p/v) (productos de investigación), 0,003 % (p/v) de monolaurato de polioxietilensorbitán (TWEEN®-20) e inhibidores de proteasa Roche Complete™ sin EDTA. Los péptidos y el Gcg se descongelan y se diluyen en serie 3 veces en DMSO al 100 % (curvas de respuesta a la concentración de 10 puntos). A continuación, 5 µl de compuesto diluido en serie o DMSO se transfieren a placas de ensayo de fondo transparente Corning® 3632 que contienen 45 µl de regulador de unión al ensayo o un control de Gcg no etiquetado (unión no específica o NSB, a 1 µM final). A continuación, se añaden 50 µl de [^{125}I]-Gcg (0,15 nM final), 50 µl de membranas de GcgR humano (1,5 µg/pocillo) y 50 µl de bolillas WGA SPA (80 a 150 µg/pocillo) con un dispensador Biotek Multiflo. Las placas se sellan y se mezclan en un agitador de placas (configuración 6) durante 1 minuto y se leen con un contador de centelleo PerkinElmer Trilux MicroBeta® después de 12 horas de tiempo de incubación/sedimentación a temperatura ambiente. Los rangos de concentración finales del ensayo para los péptidos ensayados en las curvas de respuesta son típicamente de 1150 nM a 0,058 nM y para el Gcg de control de 1000 nM a 0,05 nM.

Unión [^{125}I]-GLP-1

El ensayo de unión al receptor de GLP-1 humano se realiza usando un formato SPA con bolillas de WGA. El regulador de unión contiene 25 mM de HEPES, pH al 7,4, 2,5 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, bacitracina al 0,1 % (p/v), TWEEN®-20 al 0,003 % (p/v) e inhibidores de proteasa Roche Complete™ sin EDTA. Los péptidos y el GLP-1 se descongelan y se diluyen en serie 3 veces en DMSO al 100 % (curvas de respuesta a la concentración de 10 puntos). A continuación, 5 µl de compuesto diluido en serie o DMSO se transfieren a placas de ensayo de fondo transparente Corning® 3632 que contienen 45 µl de regulador de unión al ensayo o un control de GLP-1 no etiquetado (unión no específica o NSB, a 0,25 µM final). A continuación, se añaden 50 µl de [^{125}I]-GLP-1 (0,15 nM final), 50 µl de membranas de GLP-1R humanas (0,5 µg/pocillo) y 50 µl de bolillas WGA SPA (100 a 150 µg/pocillo) con un dispensador Biotek Multiflo. Las placas se sellan y se mezclan en un agitador de placas (configuración 6) durante 1 minuto y se leen con un contador de centelleo PerkinElmer Trilux MicroBeta® después de 5 a 12 horas de tiempo de incubación/sedimentación a temperatura ambiente. Los rangos de concentración finales del ensayo para los péptidos ensayados en las curvas de respuesta son típicamente de 1150 nM a 0,058 nM y para el GLP-1, de control de 250 nM a 0,013 nM.

Unión [^{125}I]-GIP

El ensayo de unión al receptor de GIP humano se realiza usando un formato SPA con bolillas de WGA. El regulador de unión contiene 25 mM de HEPES, pH al 7,4, 2,5 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, bacitracina al 0,1 % (p/v), TWEEN®-20 al 0,003 % (p/v) e inhibidores de proteasa Roche Complete™ sin EDTA. Los péptidos y el GIP se descongelan y se diluyen en serie 3 veces en DMSO al 100 % (curvas de respuesta a la concentración de 10 puntos). A continuación, 5 µl de compuesto diluido en serie o DMSO se transfieren a placas de ensayo de fondo transparente Corning® 3632 que contienen 45 µl de regulador de unión al ensayo o un control de GIP no etiquetado (unión no específica o NSB, a 0,25 µM final). A continuación, se añaden 50 µl de [^{125}I]-GIP (0,075-0,15 nM final), 50 µl de membranas GIPR humanas (3 µg/pocillo) y 50 µl de bolillas WGA SPA (100 a 150 µg/pocillo) con un dispensador Biotek Multiflo. Las placas se sellan y se mezclan en un agitador de placas (configuración 6) durante 1 minuto y se leen con un contador de centelleo PerkinElmer Trilux MicroBeta® después de 2,5 a 12 horas de tiempo de incubación/sedimentación a temperatura ambiente. Los rangos de concentración finales del ensayo para los péptidos ensayados en las curvas de respuesta son típicamente de 1150 nM a 0,058 nM o de 115 nM a 0,0058 nM y para el GIP de control, de 250 nM a 0,013 nM.

Normalización de datos de ensayos de unión

Los datos de CPM sin procesar para las curvas de concentración de los péptidos, Gcg, GLP-1, o GIP se convierten en porcentaje de inhibición restando la unión no específica (unión en presencia de un exceso de Gcg, GLP-1, o GIP no etiquetado, respectivamente) de los valores de CPM individuales y dividiendo entre la señal de unión total, también corregida restando la unión no específica. Los datos se analizan usando rutinas de regresión no lineal de cuatro

parámetros (máximo de la curva, mínimo de la curva, IC_{50} , pendiente de Hill) (Genedata Screener, versión 12.0.4, Genedata AG, Basal, Suiza). La constante de afinidad (K_i) se calcula a partir del valor absoluto de IC_{50} basado en la ecuación $K_i = IC_{50}/(1 + D/K_d)$ donde D = la concentración de radioligando usada en el experimento, IC_{50} es la concentración que provoca una inhibición del 50 % de la unión y K_d es la constante de disociación de unión en equilibrio

5 del radioligando (descrita anteriormente). Los valores de K_i se presentan como la media geométrica, con el error expresado como el error estándar de la media (SEM) y n es igual al número de réplicas independientes (determinado en ensayos realizados en días diferentes). Las medias geométricas se calculan del siguiente modo:

$$10 \text{ Medias geométricas} = 10 \text{ (media aritmética de los valores de Log } K_i \text{)}$$

15 Se calcula la relación K_i (K_i para el péptido de control natural/ K_i para el compuesto de ensayo) en cada receptor y cada especie. La relación K_i es una indicación rápida de la afinidad aparente de un péptido en comparación con el péptido de control natural. Un índice $K_i < 1$ indica que el péptido de prueba tiene una menor afinidad (mayor valor K_i) por el receptor que el péptido natural, mientras que un índice $K_i > 1$ indica que el péptido de prueba tiene una mayor afinidad (menor valor K_i) por el receptor que el péptido natural.

Ejemplo 1

Ensayo funcional farmacológico de cAMP en presencia de caseína

20 Se lleva a cabo un conjunto adicional de ensayos de cAMP en células HEK293 que expresan el receptor de GLP-1 humano (GLP-1R), el receptor de péptidos inhibidores gástricos (GIPR), y el receptor de glucagón (GcgR). La actividad farmacológica de los péptidos hGLP1R/GIPR se determina en células HEK293 que expresan de modo estable el receptor GLP-1 humano (GLP-1R), el receptor peptídico inhibidor gástrico (GIPR), o el receptor GLP-2 (GLP-2R).

25 Cada línea celular que sobreexpresa el receptor (20 μ l) se trata con el péptido de ensayo en DMEM (Gibco Cat# 31053) suplementado con caseína al 0,1 % (Sigma Cat# C4765), IBMX de 250 μ M, Glutamax™ 1X (Gibco Cat# 35050) y HEPES de 20 mM (HyClone Cat# SH30237.01) en un volumen de ensayo de 20 μ l. Despues de 60 minutos de incubación a temperatura ambiente, el aumento resultante del cAMP intracelular se determina cuantitativamente usando el kit de ensayo HTRF CisBio cAMP Dynamic 2 (62AM4PEJ). El regulador de lisis que contiene el conjugado

30 de cAMP-d2 (20 μ l) y el anticuerpo anti-cAMP-Eu3+-criptato (20 μ l) se añaden a continuación para determinar el nivel de cAMP. Despues de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la señal de HTRF se detecta con un lector de placas Envision 2104 (PerkinElmer). Cada una de los dos pasos de incubación (60 minutos y 1 hora) puede llevarse a cabo a aproximadamente la temperatura ambiente o aproximadamente a 37 °C, siempre que las incubaciones de 60 minutos y 1 hora se completen a aproximadamente la misma temperatura para cada ejecución del ensayo. Se mide

35 la emisión fluorescente a 620 nm y a 665 nm y se calcula la relación entre 620 nm y 665 nm y despues se convierten a cAMP nM por pocillo usando una curva estándar de cAMP. Las curvas de respuesta a la dosis de los compuestos se representan gráficamente como el porcentaje de estimulación normalizado a los valores mínimo (solo regulador) y máximo (concentración máxima de cada ligando de control) y se analizan usando un ajuste de regresión no lineal de cuatro parámetros con una pendiente variable (Genedata Screener 13). EC_{50} es la concentración del compuesto que

40 provoca la simulación de la mitad del máximo en una curva de respuesta a la dosis. Se obtiene un valor de EC_{50} relativo mediante un análisis de regresión no lineal usando el porcentaje de respuesta máxima frente a la concentración de péptido añadido, ajustado a una ecuación logística de cuatro parámetros.

45 Usando métodos de fluorescencia homogénea resueltos en el tiempo, se realizan ensayos para determinar la potencia intrínseca del ejemplo y las moléculas del comparador realizadas en presencia de caseína (en lugar de albúmina sérica) como un bloqueante inespecífico, que no interactúa con los restos de ácidos grasos de las moléculas analizadas. Los niveles de cAMP intracelular se determinan por extrapolación usando una curva estándar. Las curvas de respuesta a la dosis de los compuestos se representan gráficamente como el porcentaje de estimulación normalizado a los valores mínimo (solo regulador) y máximo (concentración máxima de cada ligando de control) y se analizan usando un ajuste de regresión no lineal de cuatro parámetros con una pendiente variable (Genedata Screener 13). EC_{50} es la concentración del compuesto que provoca la simulación de la mitad del máximo en una curva de respuesta a la dosis. Cada valor EC_{50} relativo para el cálculo de la media geométrica se determina a partir de un ajuste de curva.

55 Las curvas de respuesta de concentración a la dosis de los compuestos se representan gráficamente como el porcentaje de estimulación normalizado a los valores mínimo (solo regulador) y máximo (concentración máxima de cada ligando de control) y se analizan usando un ajuste de regresión no lineal de cuatro parámetros con una pendiente variable (Genedata Screener 13). EC_{50} es la concentración del compuesto que provoca la simulación de la mitad del máximo en una curva de respuesta a la dosis. Las estadísticas de resumen del EC_{50} se calculan de la siguiente manera:

60 Media geométrica:

$$65 GM = 10^{\text{media aritmética de } \log_{10} \text{valores de } EC_{50} \text{ transformados}}.$$

Se indica el error estándar de la media:

SEM = media geométrica x (desviación estándar de los valores EC₅₀ transformados lógicamente/raíz cuadrada del número de ejecuciones) x log_e de 10.

- 5 La transformación logarítmica tiene en cuenta los valores del EC₅₀ que caen en una escala multiplicativa, en lugar de aritmética.
- 10 Cada día que se realiza el ensayo, se procesan los péptidos de prueba más los ligandos nativos GIP y GLP-1 y el regulador solo como valor de referencia (mínimo), y la concentración más alta del estándar de GIP y GLP-1 respectivo ese día se usa como máximo para el cálculo.

Tabla 1. Activación funcional de hGLP-1R y hGIPR en presencia de caseína al 0,1 %.

Número de péptido	Nombre del compuesto	Id. de sec. n.º	Relación hGIPR cAMP EC ₅₀	Relación hGLP1R cAMP EC ₅₀	Relación [hGIPR R/hGLP1R] EC ₅₀
1	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	10	4,65	1,12	4,15
2	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	11	5,89	0,888	6,63
3	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	12	4,51	1,25	3,61
4	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2- amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI- (D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	13	5,95	1,41	4,22
8	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS- NH ₂	14	1,97	0,419	4,70
9	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDSK((2-[2-(2-amino- ehoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS- NH ₂	15	0,768	0,314	2,45
20	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	16	2,81	0,577	4,87
21	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ- α MeK- AFIEYLLEGGPSSGAPPPS-NH ₂	17	1,95	0,402	4,85
22	Y-Aib-EGTFTSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ- α MeK-AFIEYLLE-Aib- GPSSGAPPPS-NH ₂	18	1,86	0,29	6,41
25	Y-Aib-EGTFTSDYSK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)- CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LLDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	19	0,636	0,197	3,23
26	Y-Aib-EGTFTSDYSIK((2-[2-(2-amino- ehoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)- CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)LDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	20	0,585	0,238	2,46
29	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)IAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS- NH ₂	21	0,536	0,0671	7,99
31	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	22	0,456	0,0708	6,44
32	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	23	0,84	0,136	6,18
33	Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKIAQ-Aib-AFK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)EYLIEGGPSSGAPPPS- NH ₂	24	0,0022 2	0,000256	8,67

Número de péptido	Nombre del compuesto	Id. de sec. n.º	Relación hGIPR cAMP EC ₅₀	Relación hGLP1R cAMP EC ₅₀	Relación [hGIPR R/hGLP1R] EC ₅₀
5	34 Y-Aib-EGTFTSDYSILDKIAQ-Aib-AFIK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)YLI ^{EGGPSSGAPPS-NH₂}	25	0,393	0,0392	10,03
10	37 Y-Aib-EGTFTSDYSILDKIAQ-Aib-AFIEYLIK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)GGPSSGAPPS-NH ₂	26	0,532	0,0533	9,98
15	41 Y-Aib-EGTFTSDYSILDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)SGAPPS-NH ₂	27	0,637	0,0637	10,00
20	46 Y-Aib-EGTFTSDYSILDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)PS-NH ₂	28	0,828	0,0969	8,54
25	47 Y-Aib-EGTFTSDYSILDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)S-NH ₂	29	0,654	0,089	7,35
30	48 Y-Aib-EGTFTSDYSILDKIAQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)-NH ₂	30	0,863	0,0966	8,93
35	50 Y-Aib-EGTFTSDYSILDKKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	31	1,96	0,675	2,90
40	51 Y-Aib-EGTFTSDYSILDKKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	32	1,69	0,426	3,97
45	52 Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDSK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	33	1,4	0,514	2,72
50	60 Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LD-Aib-K((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	34	1,06	0,237	4,47
55	62 Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDKKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	35	2,33	0,463	5,03
60	63 Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDEKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	36	1,58	0,386	4,09
65	64 Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDSK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	37	1,57	0,429	3,66
70	65 Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDTK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGG-NH ₂	38	1,04	0,233	4,46
75	66 Y-Aib-EGTFTSDYSI-αMeL-LDEK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLLEGGPSSGAPPS-NH ₂	39	1,89	0,255	7,41
80	68 Y-Aib-EGTFTSDY-αMeS-ILLDKKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	40	1,67	0,354	4,72
85	69 Y-Aib-EGT-αMeF-TSDYSI-αMeL-LDKKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	41	2,73	0,85	3,21
90	73 Y-Aib-EGTFTSDYSILDKIAQ-Aib-AFIEYLIK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)GG-NH ₂	42	0,174	0,0225	7,73
95	80 Y-(D-Ala)-EGTFTSDYSILDKKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	43	1,09	0,227	4,80
100	81 Y-Aib-EGTFTSDY-(D-Ser)-ILLDKKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPS-NH ₂	44	0,373	0,063	5,92

Número de péptido	Nombre del compuesto	Id. de sec. n.º	Relación hGIPR cAMP EC ₅₀	Relación hGLP1R cAMP EC ₅₀	Relación [hGIPR R/hGLP1R] EC ₅₀
5	83 Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLI-(D-Glu)-GGPSSGAPPPS-NH ₂	45	0,804	0,166	4,84
10	84 Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	46	1,59	0,173	9,19
15	88 Y-Pro-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	47	0,392	0,0918	4,27
20	89 Y-Aib-Aad-GTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	48	1,57	0,175	8,97
25	95 Y-Aib-EGT-aMeF-TSDYSILLDKIAQ-Aib-AFIEYLIK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)GG-NH ₂	49	0,145	0,0576	2,52
30	97 Y-Aib-EGTFTSDYSI-aMeL-LDKIAQ-Aib-AFIEYLIK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)GG-NH ₂	50	0,0953	0,0268	3,56
35	98 Y-Aib-EGT-aMeF-TSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	51	2,43	0,384	6,33
40	99 Y-Aib-EGT-aMeF-TSDYSI-aMeL-LDSK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	52	2,27	0,629	3,61
45	103 Y-Aib-EGT-aMeF(2F)-TSDYSI-aMeL-LDEK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGG-NH ₂	53	2,01	0,655	3,07
50	104 Y-Aib-EGT-aMeF(2F)-TSDYSI-aMeL-LDEK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIEYLIEGG-NH ₂	54	4,93	1,85	2,66
55	108 Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-AOC-(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	55	2,19	0,218	10,05
60	109 Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK(AOC-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	56	1,83	0,182	10,05
65	110 Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(γGlu)-(Trx)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	57	0,929	0,358	2,59
	111 Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(Trx)-(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	58	1,1	0,209	5,26
	112 Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(εK)-(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	59	1,53	0,402	3,81
	113 Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(εK)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	60	1,39	0,275	5,05
	114 Y-Aib-EGTFTSDYSILLDKK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(εK)-(εK)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	61	1,65	0,234	7,05
	115 Y-Aib-EGT-aMeF-TSDYSI-aMeL-LDEK((2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γGlu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	62	1,85	0,743	2,49

Número de péptido	Nombre del compuesto	Id. de sec. n.º	Relación hGIPR cAMP EC ₅₀	Relación hGLP1R cAMP EC ₅₀	Relación [hGIPR R/hGLP1R] EC ₅₀	
5	118	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	63	3,42	1,13	3,03
10	120	Y-Aib-cTA-GT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	64	1,67	0,319	5,24
15	123	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFIEYLIEGGPSSG-NH ₂	65	4,04	1,58	2,56
20	125	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	66	3,79	1,31	2,89
25	126	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- AFIEYLIEAGPSSGAPPPS-NH ₂	67	2,53	0,869	2,91
30	128	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDHSILDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	68	2,46	0,7	3,51
35	129	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDLISILDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- AFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	69	1,88	0,543	3,46
40	137	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-Aad- FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	70	4,47	1,25	3,58
45	139	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- TFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	71	3,61	1,13	3,19
50	140	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- DFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	72	3,76	1,16	3,24
55	143	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-Aib- FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	73	2,78	0,714	3,89
60	144	Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQH-Aib- FIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	74	3,6	0,851	4,23
65	147	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-Aad- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	75	4,14	1,13	3,66
	148	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFIAYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	76	2,7	0,859	3,14
	149	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFIVYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	77	1,82	0,484	3,76
	150	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFISYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	78	2,64	0,79	3,34
	151	Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFIPYLYIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	79	0,262	0,0278	9,42

Número de péptido	Nombre del compuesto	Id. de sec. n.º	Relación hGIPR cAMP EC ₅₀	Relación hGLP1R cAMP EC ₅₀	Relación [hGIPR R/hGLP1 R] EC ₅₀
5	152 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-Aib- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	80	2,57	0,484	5,31
10	153 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFIHYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	81	1,7	0,501	3,39
15	154 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	82	5,9	1,23	4,80
20	155 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-cTA-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	83	0,584	0,0978	5,97
25	157 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-3Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib- EFIEYLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	84	3,15	1,25	2,52
30	167 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSG-NH ₂	85	0,291	0,0487	5,98
35	168 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	86	0,313	0,0323	9,69
40	169 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	87	0,122	0,0136	8,97
45	171 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	88	0,471	0,0609	7,73
50	172 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	89	0,1	0,038	2,63
55	173 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LD-Dap-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	90	0,179	0,0373	4,80
60	174 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	91	0,483	0,0968	4,99
65	176 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(ϵ K)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	92	0,201	0,0427	4,71
	178 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₄ -CO ₂ H)AQ-Aib-HFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	93	0,0341	0,00349	9,77
	179 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-HFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSG-NH ₂	94	0,0575	0,0169	3,40
	180 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDHSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-HFI-(D- Glu)-YLIEGG-NH ₂	95	0,133	0,0212	6,27
	181 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-3Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	96	4,1	0,718	5,71

Número de péptido	Nombre del compuesto	Id. de sec. n.º	Relación hGIPR cAMP EC ₅₀	Relación hGLP1R cAMP EC ₅₀	Relación [hGIP R/hGLP1 R] EC ₅₀
5	182 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	97	4,37	0,873	5,01
10	183 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDLSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	98	3,1	0,843	3,68
15	187 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDQSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	99	4,61	0,702	6,57
20	189 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-Aib- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	100	2,41	0,668	3,61
25	197 Y- α MePro-EGTFTSDYSILLDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQQAFIGEYLIEGGPSSG-NH ₂	101	0,855	0,189	4,52
30	202 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil)-(γ Glu)-(2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	102	4,79	0,712	6,73
35	203 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	103	4,95	0,671	7,38
40	204 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	104	4,58	0,689	6,65
45	205 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	105	5,71	1,46	3,91
50	206 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	106	4,75	1,42	3,35
55	207 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(ϵ K)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	107	4,76	1,23	3,87
60	208 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₄ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	108	5,33	0,587	9,08
	209 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	109	5,73	1,12	5,12
	210 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	110	5,4	1,03	5,24
	211 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil)-(γ Glu)-(2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	111	4,59	1,28	3,59
	212 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	112	4,17	0,771	5,41
	213 Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	113	3,87	0,694	5,58

Número de péptido	Nombre del compuesto	Id. de sec. n.º	Relación hGIPR cAMP EC ₅₀	Relación hGLP1R cAMP EC ₅₀	Relación [hGIPR R/hGLP1R] EC ₅₀
5	214 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	114	6,92	1,74	3,98
10	215 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	115	3,53	0,813	4,34
15	216 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(ϵ K)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	116	4,91	1,31	3,75
20	217 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	117	3,41	1,14	2,99
25	218 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Dap-K((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	118	4,43	1,02	4,34
30	219 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSG-NH ₂	119	5,86	1,03	5,69
35	220 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGG-NH ₂	120	6,3	1,36	4,63
40	221 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	121	4,5	0,795	5,66
45	222 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	122	5,84	1,55	3,77
50	223 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFIE- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	123	2,93	0,962	3,05
55	224 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI-Aib-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	124	3,52	1,06	3,32
60	225 Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI-Aib-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	125	1,99	0,523	3,80
65	226 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSILLDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	126	4,27	1,25	3,42
	227 Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDEK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	127	4,73	1,07	4,42
	228 Y-Aib-EGT- α MeF-TSDYSI- α MeL-LDKK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSG-NH ₂	128	3,86	1,1	3,51
	230 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LDHK((2-[2-(2-amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D- Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	129	3,31	0,599	5,53
	233 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Dab-K((2-[2-(2- amino- etoxi)-etoxi]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	130	4,95	0,535	9,25

Número de péptido	Nombre del compuesto	Id. de sec. n.º	Relación hGIPR cAMP EC ₅₀	Relación hGLP1R cAMP EC ₅₀	Relación [hGIPR R/hGLP1R] EC ₅₀
5	236 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	131	6,76	1,65	4,10
10	238 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDLSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	132	7,33	1,15	6,37
15	239 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	133	5,27	0,987	5,34
20	241 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDVSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	134	7,12	1,89	3,77
25	242 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDVSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	135	5,58	1,96	2,85
30	243 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDLSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-TFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	136	8,69	1,22	7,12
35	244 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDLSI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	137	8,27	1,29	6,41
40	246 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDASI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	138	6,36	2,56	2,48
45	247 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI-Aib-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	139	2,58	0,614	4,20
50	248 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSILLD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	140	5,08	0,8	6,35
55	249 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI-Nle-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	141	3,84	0,778	4,94
60	250 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSDYSI-Aib-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)-YLIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	142	4,27	0,985	4,34
65	251 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(ϵ K)-CO-(CH ₂) ₁₈ -CO ₂ H)AQ-Aib-AFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSGAPPPS-NH ₂	143	5,12	1,37	3,74
60	264 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGGPSSG-NH ₂	144	8,4	3,19	2,63
65	265 Y-Aib-EGT- α MeF(2F)-TSD-4Pal-SI- α MeL-LD-Orn-K((2-[2-(2-amino-ethoxy)-ethoxy]-acetil) ₂ -(γ Glu)-CO-(CH ₂) ₁₆ -CO ₂ H)AQ-Aib-EFI-(D-Glu)- α MeY-LIEGG-NH ₂	145	9,77	3,27	2,99

Como demuestran los datos de la Tabla 1, los péptidos, normalizados con respecto a los péptidos basales y naturales, estimulan el cAMP del GLP-1R y el GIPR humanos en presencia de caseína al 0,1 % con una relación de potencia de GIP que es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 veces la potencia del receptor de GLP-1.

En la presente memoria se describe un compuesto coagonista de GIP:GLP-1 en donde el péptido es un potente agonista dual de GIPR/GLP-1R que es un agonista parcial en el GLP-1R, como se muestra en el ensayo de unión de guanosina 5'-(gamma-tio) trifosfato-[³⁵S] (GTPyS) a la membrana celular, y un agonista parcial del GLP-1R, como se muestra en el ensayo de reclutamiento de β -arrestina-2. En la presente memoria se describe un compuesto coagonista

de GIP:GLP-1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto estimula la activación inducida por el GLP-1R de $\text{G}\alpha_s$ en el ensayo de unión de guanosina 5'-(gamma-tio) trifosfato-[³⁵S] (GTPyS) de membrana celular HEK293 de GLP-1R. En la presente memoria se describe un compuesto que muestra un agonismo parcial del 75 % o menos en el ensayo de unión de guanosina 5'-(gamma-tio) trifosfato-[³⁵S] (GTPyS) a la membrana celular HEK293 de GLP-1R, y del 35 % o menos en el ensayo de reclutamiento de β -arrestina de células GLP-CHO.

En la presente memoria se describe una cantidad eficaz de un compuesto que muestra un agonismo parcial del 75 % o menos en el ensayo de unión de guanosina 5'-(gamma-tio) trifosfato-[³⁵S] (GTPyS) a la membrana celular HEK293 de GLP-1R, y una cantidad eficaz de un compuesto que es un agonista del GIP para su uso en el tratamiento de la diabetes. El compuesto que muestra un agonismo parcial en el ensayo de unión de guanosina 5'-(gamma-tio) trifosfato [³⁵S] (GTPyS) a la membrana celular HEK293 de GLP-1R puede coadministrarse con un compuesto que tenga actividad agonista del GIP. El compuesto que muestra un agonismo parcial en el ensayo de unión de guanosina 5'-(gamma-tio) trifosfato [³⁵S] (GTPyS) a la membrana celular HEK293 de GLP-1R puede administrarse como agente activo una semana antes o después de un compuesto que tenga actividad agonista del GIP. En la presente memoria se describe una cantidad eficaz de un compuesto que muestra un 35 % o menos en el ensayo de reclutamiento de la β -arrestina de las células GLP-CHO y una cantidad eficaz de un compuesto que muestra un agonismo parcial del 75 % o menos en el ensayo de unión de guanosina 5'-(gamma-tio) trifosfato- [³⁵S] (GTPyS) a la membrana celular HEK293 de GLP-1R para su uso en el tratamiento de la diabetes.

20 Ensayo de unión a [³⁵S]GTPyS de la membrana celular HEK293 de GLP-1R

El receptor GLP-1 es un receptor acoplado a la proteína G que aumenta la $\text{G}\alpha_s$ unida a GTP tras la activación del receptor inducida por el ligando. La potencia de los péptidos para estimular la activación de $\text{G}\alpha_s$ inducida por GLP-1R se determina usando preparaciones de membranas purificadas de células HEK293 que expresan el GLP-1R humano. El ensayo se realiza de modo similar al descrito anteriormente (Bueno y col., J. Biol. Chem., (2016) 291, 10700 y Willard y col., Mol. Pharmacol. (2012) 82,1066). Los péptidos de prueba se solubilizan en DMSO y se diluyen en un regulador de reacción que contiene 5 μg de membrana en 20 mM de HEPES a pH 7,4, 50 mM de NaCl, 5 mM de MgCl_2 , 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de saponina, BSA al 0,1 %, y 500 pM de GTPyS etiquetado con ³⁵S durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan añadiendo un 0,2 % de detergente Nonidet P-40 que contiene un anticuerpo polyclonal anti- $\text{G}\alpha_s$ de conejo y 0,5 mg de bolillas de poliviniltolueno anticonejo. Las mezclas se realizan durante 30 minutos, se centrifugan a 80 x g durante 10 minutos, y se cuentan durante 1 minuto/pocillo usando un instrumento MicroBeta TriLux. Las curvas de concentración-respuesta de péptidos se ajustan a un modelo logístico de cuatro parámetros para calcular la potencia como una EC₅₀. La normalización de los datos al % de estimulación se realiza usando DMSO y GLP-1(7-36) como controles mínimos y máximos para el receptor (Campbell y col., Assay Guidance Manual 2017). Se determina la potencia de un péptido de muestra para estimular la activación de $\text{G}\alpha_s$ inducida por GIPR. Los resultados del ensayo identifican un péptido que es un agonista parcial del GLP-1R con respecto a la activación de $\text{G}\alpha$ inducida por GLP-1R.

40 Ensayo de reclutamiento de β -arrestina en células CHO de GLP-1R

Los receptores acoplados a la proteína G activados pueden interactuar con la familia de proteínas de señalización de β -arrestina. La potencia de los péptidos para el reclutamiento de arrestina inducido por GLP-1R se determina usando el enfoque de complementación de fragmentos enzimáticos de PathHunter, sustancialmente como se describe (von Degenfeld y col., FASEB J., 2007 (14):3819-26 y Hamdouchi y col., J. Med Chem., 2016 59(24): 10891-10916). Las células CHO-K1 que expresan GLP-1R humano marcado con Pro-Link y la β -arrestina-2 marcada con aceptores de enzimas pueden obtenerse de DiscoveRx y prepararse como células congeladas listas para el ensayo. Los péptidos de prueba se solubilizan en DMSO y se realizan diluciones en serie usando el dispensador acústico Echo (LabCyte). El medio de ensayo es el regulador de ensayo celular PathHunter (DiscoveRx) que contiene un 0,1 % p/v de caseína hidrolizada (Sigma). Se dispensan 100 nl de péptido en 10 μl de medio de ensayo en una placa de 384 pocillos y después se añaden 10 μl de células en el medio de ensayo para dar 5000 células por pocillo. Las placas se incuban durante 90 minutos en una incubadora a 37 °C/ 5 % de CO₂ y se añaden 10 μl de reactivo de detección PathHunter (DiscoveRx) y las placas se incuban a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se mide la señal de luminiscencia. Las curvas de concentración-respuesta de los péptidos se ajustan a un modelo logístico de cuatro parámetros para calcular la potencia como una EC₅₀. La normalización de los datos al % de estimulación se realiza usando DMSO y GLP-1(7-36) como controles mínimos y máximos (Campbell y col., Assay Guidance Manual 2017). Se determina la potencia de un péptido de muestra para estimular el reclutamiento de β -arrestina inducido por el GLP-1R. Los resultados del ensayo identifican un péptido que es un agonista parcial del GLP-1R con respecto al reclutamiento de la β -arrestina-2.

60 Estudio clínico para determinar la dosis de mantenimiento del péptido GIP:GLP-1

Se diseñó un estudio clínico doble ciego de fase 2 de 6 meses (26 semanas) para evaluar la seguridad, la eficacia, y la PK/PD de 4 niveles de dosis (1 mg, 5 mg, 10 mg, y 15 mg respectivamente) de un péptido GIP:GLP-1 administrado una vez a la semana por inyección subcutánea en comparación con 1,5 mg de dulaglutida administrados una vez a la semana (QW) y placebo QW en pacientes con T2DM que tienen un manejo glucémico inadecuado con dieta y ejercicio

con o sin una dosis estable de metformina. La dosis del péptido GIP:GLP se aumentó hasta la dosis de mantenimiento usando los siguientes incrementos de dosis semanales:

5	Dosis del péptido GIP:GLP-1:	Incrementos semanales de la dosis del péptido GIP:GLP-1:
	1 mg	Semanas 0 a 26: 1 mg QW
	5 mg	Semanas 0-26: 5 mg QW
10	10 mg	Semana 0: 5 mg Semana 1: 5 mg Semanas 2-26: 10 mg
15	15 mg	Semana 0: 5 mg Semana 1: 5 mg Semana 2: 10 mg
20		Semana 3: 10 mg Semana 4: 10 mg Semana 5: 10 mg
25		Semanas 6-26: 15 mg

El estudio también tiene un período de seguimiento de 4 semanas. Además de la seguridad y la eficacia para tratar la T2DM, los criterios de valoración de la eficacia incluyen el efecto del péptido GIP:GLP-1 sobre la HbA1c, la FBG, el peso corporal, los lípidos, y la circunferencia de la cintura, en comparación con el placebo y con 1,5 mg de dulaglutida.

30 El estudio también evalúa el efecto del péptido GIP:GLP-1 sobre la tolerabilidad gastrointestinal, la hipoglucemias, las reacciones de hipersensibilidad, y la seguridad pancreática, así como el desarrollo de anticuerpos antifármacos emergentes durante el tratamiento. Los análisis de respuesta a la dosis basados en modelos se realizan para predecir la posibilidad de una reducción significativa de la HbA1c y una pérdida de peso en estudios más largos.

35 Análisis estadísticos:

Eficacia: El resultado principal de eficacia del cambio de la HbA1c el valor de referencia al criterio de valoración de 26 semanas se analiza usando un modelo bayesiano de dosis-respuesta. Los análisis se realizan según el conjunto de análisis de la intención de tratar la población (mITT, por sus siglas en inglés). El análisis de apoyo del resultado primario 40 de eficacia para el conjunto de datos mITT es el modelo de medidas posteriores a los valores de referencia (MMRM, por sus siglas en inglés) con índice de masa corporal (IMC) ($<30 \text{ kg/m}^2$, $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), uso de metformina, tratamiento, visita, e interacción tratamiento-visita como efectos fijos, valor de referencia de HbA1c como una covariante, y paciente como efecto aleatorio.

45 El cambio de la media del peso con respecto al valor de referencia a las 12 y 26 semanas, junto con el cambio de la media del valor de referencia de HbA1c a las 12 semanas, se analizan usando modelos de dosis-respuesta similares a los de los análisis primarios. Los porcentajes de pacientes con una pérdida de peso corporal de $\geq 5\%$ o $\geq 10\%$, que alcanzan el objetivo de HbA1c de $\leq 6,5\%$ o $\leq 7,0\%$ a las 26 semanas, o que requieren terapia de rescate se analizan usando la regresión logística con efectos fijos del tratamiento y los estratos, y el valor de referencia como covariante. 50 Los cambios con respecto al valor de referencia en los niveles de FBG (glucosa en sangre en ayunas), SMBG (glucemias automonitorizadas), la circunferencia de la cintura, y la media del cambio porcentual de los lípidos desde el valor de referencia hasta las 12 y 26 semanas se analizan usando un MMRM similar al usado en los análisis primarios.

55 Estudio clínico para determinar el cronograma de valoración volumétrica del péptido de GIP:GLP-1

60 Es un tratamiento de 12 semanas con una semana de evaluación (visita 1) seguida de 1 semana de tratamiento inicial (visita 2), después 12 semanas de tratamiento (visitas de 3-10, incluidas las consultas telefónicas) y después un seguimiento de seguridad de 4 semanas. Se trata de un estudio de fase 2 diseñado para examinar la eficacia y la tolerabilidad de la administración subcutánea una vez a la semana de un péptido GIP:GLP-1 en comparación con un placebo en pacientes con una diabetes tipo 2 que tienen un manejo glucémico inadecuado solo con dieta y ejercicio o con una dosis estable de metformina. El estudio se diseñó como se indica a continuación y se llevó a cabo para refinar el esquema de valoración volumétrica.

	Dosis del péptido GIP:GLP-1:	Incrementos semanales de la dosis del péptido GIP:GLP-1:
5	Placebo	Semanas 1-12
10	Grupo 1	Semanas 1 y 2: 2,5 mg Semanas 3-4: 5 mg Semanas 5-8: 10 mg Semanas 9-12: 15 mg
15	Grupo 2	Semanas 1-4: 2,5 mg Semanas 5-8: 7,5 mg Semanas 9-12: 15 mg
20	Grupo 3	Semanas 1-4: 4 mg Semanas 5-8: 8 mg Semanas 9-12: 12 mg

Secuencias de aminoácidos

25 Id. de sec. n.º 1

GIP (humano)

YAEGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ

30 Id. de sec. n.º 2

GLP-1 (7-36) (Humano)

35 HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-NH₂

Id. de sec. n.º 3

R₁X₁ X₂ X₃GT X₆TSD X₁₀ X₁₁ X₁₂ X₁₃ X₁₄D X₁₆X₁₇AX₁₉ X₂₀ X₂₁ X₂₂X₂₃ X₂₄ X₂₅ X₂₆ X₂₇ X₂₈ X₂₉ X₃₀X₃₁

40 Id. de sec. n.º 4

PX₃₂ X₃₃ X₃₄-R₂

Id. de sec. n.º 5

45 PX₃₂ X₃₃ X₃₄ X₃₅X₃₆ X₃₇ X₃₈ X₃₉-R₂

Id. de sec. n.º 6

50 PX₃₂ X₃₃ X₃₄ X₃₅X₃₆ X₃₇ X₃₈ X₃₉ X₄₀-R₂

Id. de sec. n.º 7

55 K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-γGlu-CO-(CH₂)_q-CO₂H] X₃₂ X₃₃ X₃₄-R₂

Id. de sec. n.º 8

K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-γ-Glu-CO-(CH₂)_q-CO₂H] X₃₂ X₃₃ X₃₄ X₃₅ X₃₆ X₃₇ X₃₈ X₃₉-R₂

60 Id. de sec. n.º 9

K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-γ-Glu-CO-(CH₂)_q-CO₂H] X₃₂ X₃₃ X₃₄ X₃₅ X₃₆ X₃₇ X₃₈ X₃₉ X₄₀-R₂

ES 2 993 282 T3

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eli Lilly y Company

<120> MÉTODO DE USO DE UN COAGONISTA DE GIP/GLP1 PARA LA DIABETES

<130> X21834

<150> US-62/702.180

<151> 2018-07-23

<150> US-62/730.562

<151> 2018-09-13

<150> US-62/740.640

<151> 2018-10-03

<160> 145

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Tyr Ala Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Lys
1 5 10 15

Ile His Gln Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr Gln
35 40

<210> 2

<211> 30

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> AMIDACIÓN

<400> 2

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 3

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético; Fórmula I

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa en la posición 1 se selecciona del grupo que consiste en Y, H, D-Tyr, F, desH, y desY, o Xaa en la posición 1 y Xaa en la posición 2 se combinan para formar desH-psi[NHCO]-Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> El N-terminal de Xaa en la posición 1 se modifica con R1, en donde la modificación se selecciona del grupo que consiste en Ac y está ausente.

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 se selecciona del grupo que consiste en Aib, alfa-MeP, A, P, y D-Ala, o Xaa en la posición 1 se combina con Xaa en la posición 2 para formar desH-psi[NHCO]-Aib

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa en la posición 3 se selecciona del grupo de E, N, Aad, y cTA

<220>

<221> VARIANTE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 se selecciona del grupo que consiste en F, alfa-MeF, y alfa-MeF(2F)

<220>

<221> VARIANTE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa en la posición 10 se selecciona del grupo que consiste en A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, alfa-MeF, alfa-MeF (2F), I, alfa-MeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA, y K

<220>

<221> VARIANTE

<222> (10)..(10)

<223> cuando Xaa en la posición 10 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la

conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-

(CH₂)₂CO₂qCO₂CH₂)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(31)

<223> Cuando Xaa es

K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-

(CH₂)₂CO₂qCO₂CH₂)

2H en las posiciones 10, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 30 o 31, q es 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

<220>

<221> VARIANTE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa en la posición 11 se selecciona del grupo que consiste en S, alfa-MeS, o D-Ser

<220>
<221> VARIANTE
<222> (12)..(12)
<223> Xaa en la posición 12 se selecciona del grupo que consiste en I, S, D-Ile, y K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> cuando Xaa en la posición 12 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
<221> VARIANTE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 se selecciona del grupo que consiste en Nle, Aib, L, alfa-MeL, y K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> cuando Xaa en la posición 13 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
<221> VARIANTE
<222> (14)..(14)
<223> Xaa en la posición 14 se selecciona del grupo que consiste en L y K, en donde K se conjuga con un ácido graso C16-C22, en donde dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho K a través de un enlazador

<220>
<221> VARIANTE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa en la posición 16 se selecciona del grupo que consiste en E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, alfa-MeK, R, y K.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (16)..(16)
<223> cuando Xaa en la posición 16 es K, entonces K se modifica químicamente opcionalmente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
<221> VARIANTE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa en la posición 17 se selecciona del grupo que consiste en K, Q, I, y un aminoácido conjugado con un ácido graso C16-C22, en donde dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho aminoácido a través de un enlazador

<220>
<221> VARIANTE
<222> (19)..(19)
<223> Xaa en la posición 19 se selecciona del grupo que consiste en Q, A, y K

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> cuando Xaa en la posición 19 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 se selecciona del grupo que consiste en Aib, Q, H, R, K, y alfa-MeK.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (20)..(20)
 <223> cuando Xaa en la posición 20 es K, entonces K se modifica químicamente opcionalmente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (21)..(21)
 <223> Xaa en la posición 21 se selecciona del grupo que consiste en H, Aad, D, Aib, T, A, E, I, y K.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (21)..(21)
 <223> cuando Xaa en la posición 21 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa en la posición 22 se selecciona del grupo que consiste en F y alfa-MeF

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (23)..(23)
 <223> Xaa en la posición 23 se selecciona del grupo que consiste en I, L, A, G, F, H, E, V, y K

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> cuando Xaa en la posición 23 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 se selecciona del grupo que consiste en S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P, y K

<220>

<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)
<223> cuando Xaa en la posición 24 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con $(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO-(CH}_2\text{)q-CO}_2\text{H}$

<220>
<221> VARIANTE
<222> (25)..(25)
<223> Xaa en la posición 25 se selecciona del grupo que consiste en Y o alfa-MeY.

<220>
<221> VARIANTE
<222> (26)..(26)
<223> Xaa en la posición 26 se selecciona del grupo que consiste en L, alfa-MeL, y K.

<220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> cuando Xaa en la posición 26 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con $(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO-(CH}_2\text{)q-CO}_2\text{H}$

<220>
<221> VARIANTE
<222> (27)..(27)
<223> Xaa en la posición 27 se selecciona del grupo que consiste en L, I, y K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (27)..(27)
<223> cuando Xaa en la posición 27 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con $(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO-(CH}_2\text{)q-CO}_2\text{H}$

<220>
<221> VARIANTE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa en la posición 28 se selecciona del grupo que consiste en E, A, S, D-Glu, y K

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> cuando Xaa en la posición 28 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con $(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO-(CH}_2\text{)q-CO}_2\text{H}$

<220>
<221> VARIANTE
<222> (29)..(29)
<223> Xaa en la posición 29 se selecciona del grupo que consiste en Aib, G, A, y K

<220>
<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)
 <223> cuando Xaa en la posición 29 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (30)..(30)
 <223> Xaa en la posición 30 se selecciona del grupo que consiste en C, G, G-R2, y K, en donde R2 es una modificación del grupo C-terminal, en donde la modificación es NH2 o está ausente, en donde si X30 es G-R2, entonces X31 está ausente.

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> cuando Xaa en la posición 30 es K, entonces K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa en la posición 31 está ausente o se selecciona del grupo que consiste en id. de sec. n.º 4, id. de sec. n.º 5, id. de sec. n.º 6, id. de sec. n.º 7, id. de sec. n.º 8 y id. de sec. n.º 9

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> en donde no más de uno de X10, X12, X13, X14, X16, X17, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, y X40 puede ser un sustituyente que contiene un ácido graso

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> en donde no más de uno de X30, X34, X39, y X40 puede ser C

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (31)..(31)
 <223> en donde si uno de X30, X34, X39, y X40 es C, entonces ninguno de X10, X12, X13, X14, X16, X17, X19, X20, X21, X23, X24, X26, X27, X28, X29, X30, X31, X32, X33, X34, X35, X36, X37, X38, X39, y X40 es un sustituyente que contiene un ácido graso

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Xaa en la posición 31 se modifica con R2, en donde la modificación es NH2 para formar una amida C-terminal o está ausente

<400> 3

Xaa	Xaa	Xaa	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Asp	Xaa
1					5				10					15	

Xaa Ala Xaa Xaa

20

25

30

<210> 4
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Constructo sintético; Id. de sec. n.º 4 es PX32X33X34

 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(4)
 <223> q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20;

 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa en la posición 3 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa en la posición 4 es G, C o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> El grupo C-terminal de Xaa en la posición 4 se modifica con R2, en donde la modificación es NH2 para formar una amida C-terminal o está ausente

 <400> 4

 Pro Xaa Xaa Xaa
 1

 <210> 5
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Constructo sintético; Id. de sec. n.º 5 es PX32X33X34X35X36X37X38X39

 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(9)

<223> q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20;

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa en la posición 3 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>

<221> VARIANTE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa en la posición 4 es G, C o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa en la posición 5 es A o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>

<221> VARIANTE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>

<221> VARIANTE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa en la posición 7 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>

<221> VARIANTE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa en la posición 8 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>

<221> VARIANTE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa en la posición 9 es C, S o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> El grupo C-terminal de Xaa en la posición 9 se modifica con R2, en donde la modificación es NH2 para formar una amida C-terminal o está ausente

<400> 5

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético; Id. de sec. n.º 6 es PX32X33X34X35X36X37X38X39X40

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(10)
 <223> q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20;

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa en la posición 3 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa en la posición 4 es G, C o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa en la posición 5 es A o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa en la posición 7 es P o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $K[2-[2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil}2\text{-(gamma-Glu)}\text{-CO-(CH2)q-CO}$
 2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa en la posición 8 es P o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $K[2-[2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil}2\text{-(gamma-Glu)}\text{-CO-(CH2)q-CO}$
 2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa en la posición 9 es C, S o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $(2-[2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil}2\text{-(gamma-Glu)}\text{-CO-(CH2)q-CO2H}$

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es C o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $(2-[2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil}2\text{-(gamma-Glu)}\text{-CO-(CH2)q-CO2}$
 H

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> El grupo C-terminal de Xaa en la posición 10 se modifica con R2, en donde la modificación es NH2 para formar una amida C-terminal o está ausente

<400> 6

Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 7
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético; La id. de sec. n.º: 7 es
 $K[2-[2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil}2\text{-(gamma-Glu)}\text{-CO-(CH2)q-CO2H}]X32X33X34$

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $(2-[2-(2\text{-amino-etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil}2\text{-(gamma-Glu)}\text{-CO-(CH2)q-CO2}$
 H

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)
 <223> q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16,
 17, 18, 19, y 20

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2
 H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa en la posición 3 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2
 H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa en la posición 4 es G, C o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 <223> El grupo C-terminal de Xaa en la posición 4 se modifica con R2,
 en donde la modificación es NH2 para formar una amida C-terminal o
 está ausente

<400> 7

Lys Xaa Xaa Xaa
 1

<210> 8
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético; La id. de sec. n.º 8 es
 K[(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-C
 O2H]X32X33X34X35X36X37X38X39

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> K se modifica químicamente mediante la conjugación del
 grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2
 H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16,
 17, 18, 19, y 20

<220>

<221> VARIANTE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa en la posición 3 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa en la posición 4 es G, C o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa en la posición 5 es A o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa en la posición 7 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa en la posición 8 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa en la posición 9 es C, S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> El grupo C-terminal de Xaa en la posición 9 se modifica con R2, en donde la modificación es NH2 para formar una amida C-terminal o

está ausente

<400> 8

Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético; La id. de sec. n.º 9 es
 $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO\text{-}}(CH_2)q\text{-}CO_2H]X32X33X34X35X36X37X38X39X40$

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO\text{-}}(CH_2)q\text{-}CO_2H$

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO\text{-}}(CH_2)q\text{-}CO_2H$

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa en la posición 3 es S o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO\text{-}}(CH_2)q\text{-}CO_2H$

<220>

<221> VARIANTE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa en la posición 4 es G, C o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO\text{-}}(CH_2)q\text{-}CO_2H$

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa en la posición 5 es A o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con
 $(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})2\text{-(gamma\text{-}Glu)\text{-}CO\text{-}}(CH_2)q\text{-}CO_2H$

<220>

<221> VARIANTE

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2 H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa en la posición 7 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2 H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa en la posición 8 es P o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2 H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa en la posición 9 es C, S o K, donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es C o K, en donde K se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral K con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)q-CO2H

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> El grupo C-terminal de Xaa en la posición 10 se modifica con R2, en donde la modificación es NH2 para formar una amida C-terminal o está ausente

<400> 9

Lys	Xaa							
1								10

<210> 10
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-MeF(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alpha-MeL

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> K en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral K con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> La serina en la posición 39 está amidada

<400> 10

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Glu
1				5					10				15		

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 11
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-MeF(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alpha-MeL

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> K en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral K con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> La serina en la posición 39 está amidada

<400> 11

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Xaa
1				5					10				15		

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 12
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-MeF(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alpha-MeL

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> K en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral K con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (39)..(39)
 <223> La serina en la posición 39 está amidada

<400> 12

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Xaa
1				5					10				15		

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 13
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-MeF(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alpha-MeL

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> K en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral K con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 es alpha-MeY

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> La serina en la posición 39 está amidada

<400> 13

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Xaa
1					5				10					15	

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 14
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)

ES 2 993 282 T3

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO 2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 14

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 15

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO 2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 15

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 16
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 16

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 17
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es alfa-metil-Lys

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 17

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 18
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con

ES 2 993 282 T3

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es alfa-metil-Lys

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (29)..(29)
<223> Xaa en la posición 29 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 18

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Leu Glu Xaa Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 19
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> Lys en la posición 12 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 19

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Leu Leu Asp Lys

ES 2 993 282 T3

1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 20
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Lys en la posición 13 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 20

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Lys Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 21
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (16)..(16)
 <223> Lys en la posición 16 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 21

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 22
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (19)..(19)
 <223> Lys en la posición 19 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

ES 2 993 282 T3

<400> 22

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Lys Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 23

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 23

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Lys Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 24

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (23)..(23)

<223> Lys en la posición 23 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 24

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Lys Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 25
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (24)..(24)

<223> Lys en la posición 24 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

ES 2 993 282 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 25

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Lys Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 26
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Lys en la posición 28 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 26

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Lys Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 27
<211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (32)..(32)
 <223> Lys en la posición 32 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 27

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Lys
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 28
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (37)..(37)
 <223> Lys en la posición 37 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo

ES 2 993 282 T3

épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 28

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Lys Pro Ser
35

<210> 29
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (38)..(38)
<223> Lys en la posición 38 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 29

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Lys Ser
35

<210> 30
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Lys en la posición 39 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Lys en la posición 39 está amidado

<400> 30

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Lys
 35

<210> 31
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con

ES 2 993 282 T3

(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Gly en la posición 34 está amidado

<400> 31

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly

<210> 32
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 32

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
20 25 30

<210> 33
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 33

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Ser
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 34
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 34

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Xaa
1				5					10				15		

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 35
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO

ES 2 993 282 T3

2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 35

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
20 25 30

<210> 36
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 36

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
20 25 30

<210> 37

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 37

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Ser
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
20 25 30

<210> 38

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

ES 2 993 282 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 38

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Thr
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
20 25 30

<210> 39
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 39

ES 2 993 282 T3

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Leu Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 40
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa en la posición 11 es alfa-metil-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 40

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 41
<211> 39
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 41

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 42

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

ES 2 993 282 T3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Lys en la posición 28 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 42

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Lys Gly Gly
20 25 30

<210> 43
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es D-Ala

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 43

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser

ES 2 993 282 T3

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 44
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (11)..(11)
<223> Xaa en la posición 11 es D-Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 44

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Xaa Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 45
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

ES 2 993 282 T3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa en la posición 28 es D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 45

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Xaa Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 46
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)

ES 2 993 282 T3

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 46

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 47

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 47

Tyr Pro Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 48
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa en la posición 3 es Aad

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 48

Tyr	Xaa	Xaa	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Leu	Leu	Asp	Lys
1														15	

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 49
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys en la posición 28 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 49

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Leu	Leu	Asp	Lys
1				5					10					15	

Ile	Ala	Gln	Xaa	Ala	Phe	Ile	Glu	Tyr	Leu	Ile	Lys	Gly	Gly		
			20				25				30				

<210> 50
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Lys en la posición 28 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Gly en la posición 30 está amidado.

ES 2 993 282 T3

<400> 50

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Ile Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Lys Gly Gly
20 25 30

<210> 51

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Phe

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 51

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
20 25 30

<210> 52

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 52

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Lys
1				5					10					15	

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
 20 25 30

<210> 53
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

ES 2 993 282 T3

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO 2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (30)..(30)
<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 53

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
20 25 30

<210> 54
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO 2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES

ES 2 993 282 T3

<222> (30)..(30)

<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 54

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
20 25 30

<210> 55

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)-AOC-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈
-CO₂H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 55

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 56

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

ES 2 993 282 T3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
AOC-(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18
-CO2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 56

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 57
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)-(gamma-Glu)-(Trx)-CO-(CH2)
18-CO2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES

ES 2 993 282 T3

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 57

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 58

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)-(Trx)-(gamma-Glu)-CO-(CH2)

18-CO2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 58

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 59

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 993 282 T3

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)-(épsilon-Lys)-(gamma-Glu)-
CO-(CH2)18-CO2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 59

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 60
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(épsilon-Lys)-CO-(CH2)18-
CO2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)

ES 2 993 282 T3

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 60

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 61

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)-(épsilon-Lys)-(épsilon-Lys
) -CO- (CH₂)₁₈-CO₂H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 61

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 62
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 62

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 63
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE

ES 2 993 282 T3

<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 63

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 64
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa en la posición 3 es cTA

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)

ES 2 993 282 T3

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 64

Tyr Xaa Xaa Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 65

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo

épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> Gly en la posición 34 está amidado

<400> 65

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly

<210> 66
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)2-CO-(CH2)18-C
 O2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 993 282 T3

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 66

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 67

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 67

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Ala Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 68
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 68

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 69
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 69

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Ile	Leu	Leu	Asp	Lys
1				5					10				15		

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 70
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES

ES 2 993 282 T3

<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO 2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Xaa en la posición 21 es Aad

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 70

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Xaa Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 71
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO 2H

ES 2 993 282 T3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 71

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 72
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 72

ES 2 993 282 T3

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Asp Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 73
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Xaa en la posición 21 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 73

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Xaa Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser

ES 2 993 282 T3

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 74
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (21)..(21)
<223> Xaa en la posición 21 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 74

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln His Xaa Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 75
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es Aad

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 75

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 76
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 76

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Glu
1					5				10				15		

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Ala Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 77
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 77

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Val Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 78
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe (2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

ES 2 993 282 T3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 78

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Ser Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 79
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 79

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Pro Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 80
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 80

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser

ES 2 993 282 T3

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 81
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 81

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile His Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 82
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 82

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 83
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es cTA

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 83

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Glu
1				5					10				15		

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 84
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 3Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 84

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 85
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Gly en la posición 34 está amidado

<400> 85

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly

<210> 86

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO

2H

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 86

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 87
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 87

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 88
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)

ES 2 993 282 T3

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 88

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 89

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa en la posición 16 es Dab

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es un Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 89

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 90
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Dap

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 90

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 91
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-CO-(CH2)18-CO2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 91

ES 2 993 282 T3

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 92
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(épsilon-Lys)-CO-(CH2)16-
CO2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 92

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 93
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)14-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 93

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa His Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 94
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> Gly en la posición 34 está amidado

<400> 94

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	His	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Glu
1															15

Lys Ala Gln Xaa His Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly

<210> 95
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 95

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp His Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa His Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
 20 25 30

<210> 96
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 3Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 96

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Glu
1					5				10					15	

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 97
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 97

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 98

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 98

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Glu
1				5					10				15		

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 99
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 99

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Gln Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 100
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe (2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

ES 2 993 282 T3

<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa en la posición 24 es Aib

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 100

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 101
<211> 34
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es alfa-metil-Pro

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
2H

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Gly en la posición 34 está amidado

<400> 101

Tyr Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Gln Ala Phe Ile Glu Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly

<210> 102
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)-(gamma-Glu)-(2-[2-(2-amino
 -etoxy)-etoxy]-acetil)-CO-(CH2)18-CO2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 102

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 103
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 103

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 104
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 104

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser

20

25

30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 105
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-CO-(CH2)16-CO2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 105

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 106
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (10)..(10)
<223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-CO-(CH2)18-CO2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 106

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

<210> 107
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Constructo sintético

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(épsilon-Lys)-CO-(CH2)18-
 CO2H

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

 <220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

 <400> 107

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 108
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₄-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 108

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 109
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Dab

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 109

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 110
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Dap

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 110

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 111
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-(gamma-Glu)-(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 111

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 112
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe (2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 112

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 113

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 113

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Glu
1				5					10				15		

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 114
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-CO-(CH2)16-CO2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 114

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 115
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-CO-(CH2)18-CO2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 115

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 116
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con

$$(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(épsilon-Lys)-CO-(CH2)18-CO2H$$

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 116

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 117
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Dab

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 117

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 118
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Dap

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 118

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 119

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (34)..(34)

<223> Gly en la posición 34 está amidado

<400> 119

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly

<210> 120

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 120

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly
 20 25 30

<210> 121
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 121

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 122

<211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 alfa-metil-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 122

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 123
 <211> 39

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 123

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Glu Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 124
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 124

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Glu
1															15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 125
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es Aib

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 125

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Glu
1					5				10				15		

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 126
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 126

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Leu Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 127
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 127

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Glu
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 128
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

ES 2 993 282 T3

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (34)..(34)
<223> Gly en la posición 34 está amidado

<400> 128

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Lys
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly

<210> 129
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Constructo sintético

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (6)..(6)
<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (13)..(13)
<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)18-CO
2H

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (20)..(20)
<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (24)..(24)
<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 129

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp His
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 130
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Dab

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 130

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 131
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 131

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 132

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe (2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 132

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Leu Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 133
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 133

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 134

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 134

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Xaa
1				5					10				15		

Lys	Ala	Gln	Xaa	Thr	Phe	Ile	Xaa	Xaa	Leu	Ile	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser
			20						25				30		

Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser
		35				

<210> 135
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 135

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Xaa
1					5				10				15		

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 136
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 136

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Leu Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Thr Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 137
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₆-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 137

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Leu	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Xaa
1															15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 138
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)

<223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
2H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 138

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Ala Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 139
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 139

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Xaa
1					5				10				15		

Lys	Ala	Gln	Xaa	Glu	Phe	Ile	Xaa	Tyr	Leu	Ile	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser
			20				25				30				

Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser
					35	

<210> 140
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 140

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Leu	Leu	Asp	Xaa
1					5				10					15	

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 141
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es Nle

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 141

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 142
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral del Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH₂)₁₈-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 142

Tyr	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Xaa	Leu	Asp	Xaa
1					5				10					15	

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Tyr Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 143
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)

<223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>

<221> MOD_RES

<222> (17)..(17)

<223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con (2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)2-(épsilon-Lys)-CO-(CH₂)₁₈-CO₂H

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (20)..(20)

<223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (24)..(24)

<223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (25)..(25)

<223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>

<221> MOD_RES

<222> (39)..(39)

<223> Ser en la posición 39 está amidado

<400> 143

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Ala Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

<210> 144

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 16 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (34)..(34)
 <223> Gly en la posición 34 está amidado

<400> 144

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly

<210> 145
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Constructo sintético

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa en la posición 2 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa en la posición 6 es alfa-metil-Phe(2F)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa en la posición 10 es 4Pal

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (13)..(13)
 <223> Xaa en la posición 13 es alfa-metil-Leu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa en la posición 13 es Orn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (17)..(17)
 <223> Lys en la posición 17 se modifica químicamente mediante la conjugación del grupo
 épsilon-amino de la cadena lateral de Lys con
 (2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)2-(gamma-Glu)-CO-(CH2)16-CO
 2H

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (20)..(20)
 <223> Xaa en la posición 20 es Aib

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (24)..(24)
 <223> Xaa en la posición 24 es D-Glu

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (25)..(25)
 <223> Xaa en la posición 25 es alfa-metil-Tyr

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Gly en la posición 30 está amidado.

<400> 145

Tyr Xaa Glu Gly Thr Xaa Thr Ser Asp Xaa Ser Ile Xaa Leu Asp Xaa
 1 5 10 15

ES 2 993 282 T3

Lys Ala Gln Xaa Glu Phe Ile Xaa Xaa Leu Ile Glu Gly Gly
20 25 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de SEQ ID NO: 3:

5 $R_1X_1X_2X_3GTX_6TSDX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}DX_{16}X_{17}AX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$

en la que:

10 R_1 es una modificación del grupo amino N-terminal en el que la modificación se selecciona del grupo que consiste en Ac y está ausente;

15 X_1 se selecciona del grupo que consiste en Y, H, D-Tyr, F, desH, y desY;

15 X_2 se selecciona del grupo que consiste en Aib, α MeP, A, P, y D-Ala;

o X_1 y X_2 se combinan para formar desH- γ [NHCO]-Aib;

X_3 se selecciona del grupo que consiste en E, N, Aad, y cTA;

20 X_6 se selecciona del grupo que consiste en F, α MeF, y α MeF(2F);

25 X_{10} se selecciona del grupo que consiste en A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, α MeF, α MeF(2F), I, α MeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(i-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

25 X_{11} se selecciona del grupo que consiste en S, α MeS, y D-Ser;

30 X_{12} se selecciona del grupo que consiste en I, S, D-Ile, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

35 X_{13} se selecciona del grupo que consiste en Nle, Aib, L, α MeL, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

40 X_{14} se selecciona del grupo que consiste en L y K, en el que K se conjuga con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en el que dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho K a través de un enlazador;

45 X_{16} se selecciona del grupo que consiste en K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, α MeK, R, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

50 X_{17} se selecciona del grupo que consiste en K, Q, I y un aminoácido conjugado con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en el que dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho aminoácido a través de un enlazador;

55 X_{19} se selecciona del grupo que consiste en Q, A, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

60 X_{20} se selecciona del grupo que consiste en Aib, Q, H, R, K, α MeK, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

65 X_{21} se selecciona del grupo que consiste en H, Aad, D, Aib, T, A, E, I, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

50 X_{22} se selecciona del grupo que consiste en F y α MeF;

55 X_{23} se selecciona del grupo que consiste en I, L, A, G, F, H, E, V, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

60 X_{24} se selecciona del grupo que consiste en S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

65 X_{25} se selecciona del grupo que consiste en Y y α MeY;

60 X_{26} se selecciona del grupo que consiste en L, α MeL, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

65 X_{27} se selecciona del grupo que consiste en L, I, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₈ se selecciona del grupo que consiste en E, A, S, D-Glu, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

5 X₂₉ se selecciona del grupo que consiste en Aib, G, A, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

10 X₃₀ se selecciona del grupo que consiste en C, G, G-R₂, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

15 X₃₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en P X₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (SEQ ID NO: 4), P X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉-R₂ (SEQ ID NO: 5), P X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀-R₂ (SEQ ID NO: 6), K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (SEQ ID NO: 7), K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉-R₂ (SEQ ID NO: 8), y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀-R₂ (SEQ ID NO: 9);

en las que:

X₃₂ es S o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

20 X₃₃ es S o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₄ se selecciona del grupo que consiste en G, C, y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

25 X₃₅ es A o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₆ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

30 X₃₇ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₈ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

35 X₃₉ se selecciona del grupo que consiste en C, S, y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₄₀ se selecciona del grupo que consiste en C y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

40 q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20; y

R₂ es una modificación del grupo C-terminal, en el que la modificación es NH₂ o está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

45 en las que si X₃₀ es G-R₂, entonces X₃₁ está ausente;

en las que no más de uno de X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉, y X₄₀ puede ser un sustituyente que contiene un ácido graso; y

50 en las que no más de uno de X₃₀, X₃₄, X₃₉, y X₄₀ puede ser C;

en las que si uno de X₃₀, X₃₄, X₃₉, y X₄₀ es C, entonces ninguno de X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉, y X₄₀ son un sustituyente que contiene un ácido graso;

55 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la EHNA o la obesidad, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP: GLP-1 medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado contra el GIP y el GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 y en el que el uso comprende:

- 60 a) la administración de una dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 65 b) la administración de una dosis de mantenimiento de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que la dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento.

2. Un compuesto de SEQ ID NO: 3:

5 $R_1 X_1 X_2 X_3 G T X_6 T S D X_{10} X_{11} X_{12} X_{13} X_{14} D X_{16} X_{17} A X_{19} X_{20} X_{21} X_{22} X_{23} X_{24} X_{25} X_{26} X_{27} X_{28} X_{29} X_{30} X_{31}$

en el que:

10 R_1 es una modificación del grupo amino N-terminal en el que la modificación se selecciona del grupo que consiste en Ac y está ausente;

15 X_1 se selecciona del grupo que consiste en Y, H, D-Tyr, F, desH, y desY;

20 X_2 se selecciona del grupo que consiste en Aib, α MeP, A, P, y D-Ala;

25 o X_1 y X_2 se combinan para formar desH- γ [NHCO]-Aib;

30 X_3 se selecciona del grupo que consiste en E, N, Aad, y cTA;

35 X_6 se selecciona del grupo que consiste en F, α MeF, y α MeF(2F);

40 X_{10} se selecciona del grupo que consiste en A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, α MeF, α MeF(2F), I, α MeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(i-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

45 X_{11} se selecciona del grupo que consiste en S, α MeS, y D-Ser;

50 X_{12} se selecciona del grupo que consiste en I, S, D-Ile, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

55 X_{13} se selecciona del grupo que consiste en Nle, Aib, L, α MeL, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

60 X_{14} se selecciona del grupo que consiste en L y K, en el que K se conjuga con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en el que dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho K a través de un enlazador;

65 X_{16} se selecciona del grupo que consiste en K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, α MeK, R, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

70 X_{17} se selecciona del grupo que consiste en K, Q, I y un aminoácido conjugado con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en el que dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho aminoácido a través de un enlazador;

75 X_{19} se selecciona del grupo que consiste en Q, A, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

80 X_{20} se selecciona del grupo que consiste en Aib, Q, H, R, K, α MeK, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

85 X_{21} se selecciona del grupo que consiste en H, Aad, D, Aib, T, A, E, I, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

90 X_{22} se selecciona del grupo que consiste en F y α MeF;

95 X_{23} se selecciona del grupo que consiste en I, L, A, G, F, H, E, V, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

100 X_{24} se selecciona del grupo que consiste en S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

105 X_{25} se selecciona del grupo que consiste en Y y α MeY;

110 X_{26} se selecciona del grupo que consiste en L, α MeL, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

115 X_{27} se selecciona del grupo que consiste en L, I, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

X₂₈ se selecciona del grupo que consiste en E, A, S, D-Glu, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

5 X₂₉ se selecciona del grupo que consiste en Aib, G, A, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

10 X₃₀ se selecciona del grupo que consiste en C, G, G-R₂, y K(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

15 X₃₁ está ausente o se selecciona del grupo que consiste en P X₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (SEQ ID NO: 4), (SEQ ID NO: 5), P X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀-R₂ (SEQ ID NO: 6), K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄-R₂ (SEQ ID NO: 7), K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉-R₂ (SEQ ID NO: 8), y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H] X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀-R₂ (SEQ ID NO: 9);

en las que:

20 X₃₂ es S o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₃ es S o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

25 X₃₄ se selecciona del grupo que consiste en G, C, y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₅ es A o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₆ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

30 X₃₇ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₃₈ es P o K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

35 X₃₉ se selecciona del grupo que consiste en C, S, y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

X₄₀ se selecciona del grupo que consiste en C y K[(2-[2-(2-amino-etoxy)-etoxy]-acetil)₂-(γ-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H];

40 q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20; y

R₂ es una modificación del grupo C-terminal, en el que la modificación es NH₂ o está ausente;

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en las que si X₃₀ es G-R₂, entonces X₃₁ está ausente;

50 en las que no más de uno de X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉, y X₄₀ puede ser un sustituyente que contiene un ácido graso; y

55 en las que no más de uno de X₃₀, X₃₄, X₃₉, y X₄₀ puede ser C; y

en las que si uno de X₃₀, X₃₄, X₃₉, y X₄₀ es C, entonces ninguno de X₁₀, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₆, X₁₇, X₁₉, X₂₀, X₂₁, X₂₃, X₂₄, X₂₆, X₂₇, X₂₈, X₂₉, X₃₀, X₃₁, X₃₂, X₃₃, X₃₄, X₃₅, X₃₆, X₃₇, X₃₈, X₃₉, y X₄₀ son un sustituyente que contiene un ácido graso;

60 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la EHNA o la obesidad, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP: GLP-1 medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado contra el GIP y el GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 y en el que el uso comprende:

- 65 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

b) la administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

5 c) la administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso

10 d) la administración de una dosis de mantenimiento de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

15 en el que la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 25 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento y la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 75 % de la dosis de mantenimiento.

3. Un compuesto de SEQ ID NO: 3:

20 $R_1X_1X_2X_3GTX_6TSDX_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}DX_{16}X_{17}AX_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}$

en la que:

25 R_1 es una modificación del grupo amino N-terminal en el que la modificación se selecciona del grupo que consiste en Ac y está ausente;

30 X_1 se selecciona del grupo que consiste en Y, H, D-Tyr, F, desH, y desY;

35 X_2 se selecciona del grupo que consiste en Aib, α MeP, A, P, y D-Ala;

40 X_3 se selecciona del grupo que consiste en E, N, Aad, y cTA;

45 X_6 se selecciona del grupo que consiste en F, α MeF, y α MeF(2F);

50 X_{10} se selecciona del grupo que consiste en A, L, H, 3Pal, 4Pal, V, Y, E, α MeF, α MeF(2F), I, α MeY, Q, D-His, D-Tyr, cTA, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(i-Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

55 X_{11} se selecciona del grupo que consiste en S, α MeS, y D-Ser;

60 X_{12} se selecciona del grupo que consiste en I, S, D-Ile, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

65 X_{13} se selecciona del grupo que consiste en Nle, Aib, L, α MeL, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

70 X_{14} se selecciona del grupo que consiste en L y K, en el que K se conjuga con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en el que dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho K a través de un enlazador;

75 X_{16} se selecciona del grupo que consiste en K, E, Orn, Dab, Dap, S, T, H, Aib, α MeK, R, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

80 X_{17} se selecciona del grupo que consiste en K, Q, I y un aminoácido conjugado con un ácido graso C₁₆-C₂₂, en el que dicho ácido graso se conjuga opcionalmente con dicho aminoácido a través de un enlazador;

85 X_{19} se selecciona del grupo que consiste en Q, A, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

90 X_{20} se selecciona del grupo que consiste en Aib, Q, H, R, K, α MeK, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

95 X_{21} se selecciona del grupo que consiste en H, Aad, D, Aib, T, A, E, I, y K(2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-acetil)₂-(γ -Glu)-CO-(CH₂)_qCO₂H;

100 X_{22} se selecciona del grupo que consiste en F y α MeF;

- 5 X_{23} se selecciona del grupo que consiste en I, L, A, G, F, H, E, V, y $K(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}}$;
- 10 X_{24} se selecciona del grupo que consiste en S, Aad, D-Glu, E, Aib, H, V, A, Q, D, P, y $K(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}$;
- 15 X_{25} se selecciona del grupo que consiste en Y y αMeY ;
- 20 X_{26} se selecciona del grupo que consiste en L, αMeL , y $K(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}$;
- 25 X_{27} se selecciona del grupo que consiste en L, I, y $K(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}$;
- 30 X_{28} se selecciona del grupo que consiste en E, A, S, D-Glu, y $K(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}$;
- 35 X_{29} se selecciona del grupo que consiste en Aib, G, A, y $K(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}$;
- 40 X_{30} se selecciona del grupo que consiste en C, G, $G\text{-R}_2$, y $K(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}$;
- 45 X_{31} está ausente o se selecciona del grupo que consiste en $PX_{32}X_{33}X_{34}\text{-R}_2$ (SEQ ID NO: 4), (SEQ ID NO: 5), $PX_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}\text{-R}_2$ (SEQ ID NO: 6), $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$ $X_{32}X_{33}X_{34}\text{-R}_2$ (SEQ ID NO: 7), $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$ $X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}\text{-R}_2$ (SEQ ID NO: 8), y $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$ $X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}\text{-R}_2$ (SEQ ID NO: 9);
- 50 en las que:
- 55 X_{32} es S o $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$;
- 60 es S o $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$;
- 65 X_{34} se selecciona del grupo que consiste en G, C, y $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$;
- 70 X_{35} es A o $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$;
- 75 X_{36} es P o $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$;
- 80 X_{37} es P o $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$;
- 85 X_{38} es P o $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$;
- 90 X_{39} se selecciona del grupo que consiste en C, S, y $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$;
- 95 X_{40} se selecciona del grupo que consiste en C y $K[(2-[2-(2\text{-amino\text{-}etoxi})\text{-etoxi}]\text{-acetil})_2\text{-(}\gamma\text{-Glu)\text{-CO-(CH}_2\text{)}_q\text{CO}_2\text{H}]$;
- 100 q se selecciona del grupo que consiste en 14, 15, 16, 17, 18, 19, y 20; y
- 105 R_2 es una modificación del grupo C-terminal, en el que la modificación es NH_2 o está ausente;
- 110 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 115 en las que si X_{30} es $G\text{-R}_2$, entonces X_{31} está ausente;
- 120 en las que no más de uno de X_{10} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{16} , X_{17} , X_{19} , X_{20} , X_{21} , X_{23} , X_{24} , X_{26} , X_{27} , X_{28} , X_{29} , X_{30} , X_{31} , X_{32} , X_{33} , X_{34} , X_{35} , X_{36} , X_{37} , X_{38} , X_{39} , y X_{40} puede ser un sustituyente que contiene un ácido graso; y
- 125 en las que no más de uno de X_{30} , X_{34} , X_{39} , y X_{40} puede ser C; y

en las que si uno de X_{30} , X_{34} , X_{39} , y X_{40} es C, entonces ninguno de X_{10} , X_{12} , X_{13} , X_{14} , X_{16} , X_{17} , X_{19} , X_{20} , X_{21} , X_{23} , X_{24} , X_{26} , X_{27} , X_{28} , X_{29} , X_{30} , X_{31} , X_{32} , X_{33} , X_{34} , X_{35} , X_{36} , X_{37} , X_{38} , X_{39} , y X_{40} son un sustituyente que contiene un ácido graso;

- 5 para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2, la EHNA o la obesidad, en el que el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene una relación de potencia agonista del receptor GIP: GLP-1 medida después de una incubación de 60 minutos usando un ensayo de caseína cAMP normalizado contra el GIP y el GLP-1 que es de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 10:1 y en el que el uso comprende:
- 10 10 a) la administración de una primera dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 15 b) la administración de una segunda dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 20 c) la administración de una tercera dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 25 d) la administración de una cuarta dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- e) la administración de una quinta dosis de valoración volumétrica de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, durante un mínimo de aproximadamente dos semanas; y después de eso
- 30 f) la administración de una dosis de mantenimiento de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 35 en el que la primera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 17 % de la dosis de mantenimiento, la segunda dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 33 % de la dosis de mantenimiento, la tercera dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 50 % de la dosis de mantenimiento, la cuarta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 66 % de la dosis de mantenimiento y la quinta dosis de valoración volumétrica es aproximadamente el 83 % de la dosis de mantenimiento.
- 40 4. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que las dosis de valoración volumétrica se administran cada una durante aproximadamente cuatro semanas antes de que comience la administración de la siguiente dosis más alta.

45

50

55

60

65