

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 098**

51 Int. Cl.:

C07K 14/605 (2006.01)

A61K 38/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.12.2016 PCT/KR2016/015554**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.07.2017 WO17116204**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.12.2016 E 16882156 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2022 EP 3398961**

54 Título: **Activador triple que activa el receptor de glucagón, GLP-1 Y GIP**

30 Prioridad:

31.12.2015 KR 20150191082

02.12.2016 KR 20160163737

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.10.2022

73 Titular/es:

HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)

214 Muha-ro, Paltan-myeon

Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18536, KR

72 Inventor/es:

OH, EUH LIM;

LEE, JONG SUK;

PARK, YOUNG JIN;

LIM, CHANG KI;

JUNG, SUNG YOUB y

KWON, SE CHANG

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 925 098 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

Activador triple que activa el receptor de glucagón, GLP-1 Y GIP

5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a un agonista triple que tiene actividades para todos los receptores de glucagón, GLP-1 y GIP, y sus usos.

10 Antecedentes de la Técnica

La obesidad y la diabetes, que incluye la diabetes tipo 2, son enfermedades metabólicas representativas que ocurren en la sociedad moderna. Estas enfermedades se consideran factores que amenazan la salud en el mundo y los costos económicos que las acompañan debido a la incidencia de estas enfermedades están aumentando rápidamente en la actualidad.

El péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) son hormonas gastrointestinales y hormonas neuronales representativas, y son materiales involucrados en el control de los niveles de glucosa en sangre de acuerdo con la ingesta de alimentos. El glucagón es una hormona peptídica secretada por el páncreas y participa en el control de los niveles de glucosa en sangre junto con los dos materiales descritos anteriormente.

GLP-1 es una hormona secretada por el intestino delgado estimulada por la ingesta de alimentos. El GLP-1 promueve la secreción de insulina en el páncreas de manera dependiente de la glucosa en sangre e inhibe la secreción de glucagón, lo que ayuda a la acción de disminuir los niveles de glucosa en sangre. Además, el GLP-1 tiene la función de ralentizar la acción digestiva en el tracto gastrointestinal tras actuar como un factor de saciedad y reducir la cantidad de alimentos ingeridos tras retrasar el tiempo para vaciar los alimentos digeridos en el tracto gastrointestinal. Además, se informó que la administración de GLP-1 a ratas tiene efectos de inhibir la ingesta de alimentos y reducir el peso corporal, y se confirmó que estos efectos ocurren por igual tanto en estados normales como obesos, lo que demuestra el potencial de GLP-1 como agente para tratar la obesidad.

El GIP, una de las hormonas gastrointestinales secretadas por la estimulación de la ingesta de alimentos, como es el caso del GLP-1, es una hormona que consiste en 42 aminoácidos secretada por las células K intestinales. Se informó que GIP realiza las funciones de promover la secreción de insulina en el páncreas de manera dependiente de la glucosa en sangre y ayudar a reducir los niveles de glucosa en sangre, por consiguiente presenta los efectos de aumentar la activación de GLP-1, antiinflamatorio, etcétera.

El glucagón se produce en el páncreas cuando los niveles de glucosa en sangre caen debido a razones tales como medicamentos, enfermedades, deficiencia de hormonas o enzimas, etcétera. El glucagón envía una señal para que el glucógeno se descomponga en el hígado para inducir la liberación de glucosa y aumentar los niveles de glucosa en sangre hasta un nivel normal. Además del efecto de aumentar los niveles de glucosa en sangre, el glucagón suprime el apetito en animales y humanos y activa la lipasa sensible a hormonas de los adipocitos para promover la lipólisis y el gasto de energía, por consiguiente muestra un efecto antiobesidad.

Como tal, se están realizando estudios activos para desarrollar GLP-1 como agente terapéutico para tratar la diabetes y la obesidad, sobre la base de los efectos del GLP-1 para controlar los niveles de glucosa en sangre y reducir el peso corporal. Actualmente, la exendina-4, preparada a partir de veneno de lagarto y que tiene una homología de aminoácidos de aproximadamente 50 % con GLP-1, está en desarrollo como agente terapéutico para tratar los mismos tipos de enfermedades. Sin embargo, se informó que los agentes terapéuticos que contienen GLP-1 y exendina-4 muestran efectos secundarios tales como vómitos y náuseas (Syed YY., Drugs, julio de 2015; 75 (10): 1141 - 52).

Además, para maximizar la reducción del peso corporal y como alternativa al material terapéutico basado en GLP-1 descrito anteriormente, los estudios se han centrado en agonistas duales que tienen actividades tanto para los receptores de GLP-1 como para los receptores de glucagón y se demostró que son más eficaces en la reducción del peso corporal debido a la activación de los receptores de glucagón, en comparación con cuando el GLP-1 existente se trató solo (Jonathan W y otros, Nat Chem Bio., octubre de 2009 (5); 749 - 757).

Además, en el estudio relacionado con los agonistas triples, que tienen actividades para todos los receptores de GLP-1, GIP y glucagón simultáneamente, recientemente se han realizado esfuerzos para aumentar la vida media de los agonistas triples tras sustituir una secuencia de aminoácidos para aumentar la resistencia a la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), que descompone las hormonas gastrointestinales para eliminar sus actividades, seguido de la adición de un grupo acilo a una región particular de estas (Finan B y otros, Nat Med., enero de 2015; 21 (1): 27 - 36). Sin embargo, sus efectos de activar tres tipos diferentes de receptores no fueron significativos y ningún agonista triple mostró varias proporciones activas respecto a los mismos.

En consecuencia, existe la necesidad de desarrollar un material novedoso que pueda activar altamente los receptores de GLP-1, GIP y glucagón y tenga los efectos de controlar los niveles de glucosa en sangre y reducir el peso corporal sin causar efectos secundarios como vómitos y náuseas.

Además, también existe la necesidad de desarrollar un material novedoso que tenga varias proporciones activas para GLP-1, GIP y receptores de glucagón. Por ejemplo, existe una creciente necesidad de desarrollar un material que tenga un efecto de reducir el peso corporal pero que tenga un efecto significativamente superior de controlar los niveles de glucosa en sangre debido a las actividades altas de GLP-1 y GIP pero con una actividad de glucagón relativamente baja para un efecto hipoglucemiante; o un material que tiene actividades altas para todo el GLP-1, GIP y glucagón, por lo que tiene un efecto significativamente alto de reducir el peso corporal.

El documento US 2014/0011738 A1 describe análogos de glucagón que presentan actividad en el receptor de GIP y se contemplan para su uso en el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

El documento US 2013/0116173 A1 describe análogos de glucagón que presentan actividad en el receptor de GIP y se contemplan para su uso en el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

El documento US 2015/0368310 A1 describe análogos de glucagón que presentan actividad en el receptor de GIP y se contemplan para su uso en el tratamiento de la diabetes y la obesidad.

El documento US 2012/0288511 A1 describe análogos de glucagón que comprenden una secuencia de aminoácidos modificada de glucagón humano nativo que presenta actividad en el receptor de glucagón, actividad en el receptor de GLP-1 o actividad en cada receptor de glucagón y receptor de GLP-1.

Descripción

Problema Técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar un péptido aislado que tenga actividades para un receptor de glucagón, un receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y un receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que contenga el péptido aislado.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para tratar una enfermedad diana, que incluye administrar el péptido aislado o una composición farmacéutica que contiene el péptido aislado a un sujeto que lo necesite.

Solución Técnica

Para lograr los objetivos anteriores, en un aspecto, la presente invención proporciona un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y un receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) en donde el péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 21, 22, 42 y 96.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que incluye el péptido aislado.

En una modalidad específica, la composición farmacéutica es para evitar o tratar el síndrome metabólico.

Aún en otra modalidad específica más, el síndrome metabólico incluye tolerancia alterada a la glucosa, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, hipertensión, arterioesclerosis debida a dislipidemia, aterosclerosis, arterioesclerosis o cardiopatía coronaria.

Efectos Ventajosos de la Invención

El péptido de acuerdo con la presente invención tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y un receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), y por lo tanto puede aplicarse para el tratamiento del síndrome metabólico.

Descripción detallada de la invención

En lo adelante, la presente invención se describirá en más detalle.

En toda la descripción de la presente invención se usan, no solo los códigos convencionales de una y tres letras para aminoácidos naturales, sino también los códigos de tres letras generalmente permitidos para otros aminoácidos, tales como el ácido α -aminoisobutírico (Aib), Sar (N-metilglicina) y ácido α -metil-glutámico.

Además, los aminoácidos mencionados en la presente descripción se abrevian de acuerdo con las reglas de nomenclatura de IUPAC-IUB de la siguiente manera:

5	alanina (Ala, A)	arginina (Arg, R)
	asparagina (Asn, N)	ácido aspártico (Asp, D)
	cisteína (Cys, C)	ácido glutámico (Glu, E)
	glutamina (Gln, Q)	glicina (Gly, G)
10	histidina (His, H)	isoleucina (Ile, I)
	leucina (Leu, L)	lisina (Lys, K)
	metionina (Met, M)	fenilalanina (Phe, F)
	prolina (Pro, P)	serina (Ser, S)
15	treonina (Thr, T)	triptófano (Trp, W)
	tirosina (Tyr, Y)	valina (Val, V)

20 Un aspecto de la presente invención proporciona un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y un receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), en donde el péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NOS: 21, 22, 42 y 96.

25 En la presente invención, el péptido aislado que tiene actividades para todo el receptor de glucagón, un receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y un receptor del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) puede usarse indistintamente con un agonista triple.

30 El agonista triple se refiere a las SEQ ID NOS: 21, 22, 42 y 96, que tienen un nivel significativo de actividades para los receptores de glucagón, GLP-1 y GIP.

35 El agonista triple que tiene un nivel significativo de actividades para los receptores de glucagón, GLP-1 y GIP puede presentar actividades in vitro de 0,1 % o superior, 1 % o superior, 2 % o superior, 3 % o superior, 4 % o superior, 5 % o superior, 6 % o superior, 7 % o superior, 8 % o superior, 9 % o superior, 10 % o superior, 20 % o superior, 30 % o superior, 40 % o superior, 50 % o superior, 60 % o superior, 70 % o superior, 80 % o superior, 90 % o superior y 100 % o superior, a uno o más receptores, específicamente dos o más receptores, y más específicamente los tres receptores de glucagón, GLP-1 y GIP, en comparación con los ligandos nativos de los receptores correspondientes (glucagón nativo, GLP-1 nativo y GIP nativo), pero no se limita particularmente a los mismos.

40 El método para medir las actividades in vitro del agonista triple puede referirse al Ejemplo 2, pero no se limita particularmente al mismo.

45 La activación de los receptores puede incluir, por ejemplo, aquellos casos donde las actividades in vitro son de 0,1 % o superior, 1 % o superior, 2 % o superior, 3 % o superior, 4 % o superior, 5 % o superior, 6 % o superior, 7 % o superior, 8 % o superior, 9 % o superior, 10 % o superior, 20 % o superior, 30 % o superior, 40 % o superior, 50 % o superior, 60 % o superior, 70 % o superior, 80 % o superior, 90 % o superior y 100 % o superior, en comparación con los ligandos nativos de los receptores correspondientes, pero la activación no se limita a los mismos.

50 Además, el agonista triple puede tener una vida media in vivo aumentada en relación con cualquiera de GLP-1 nativo, glucagón nativo y GIP nativo, pero no se limita particularmente a los mismos.

55 El glucagón nativo puede tener la siguiente secuencia de aminoácidos, pero no se limita particularmente a la misma: His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr (SEQ ID NO: 118)

60 El péptido de acuerdo con la presente invención puede estar en forma de una variante donde el extremo amino y/o carboxi, etcétera, del péptido está modificado químicamente o protegido por grupos orgánicos o pueden añadirse aminoácidos al extremo del péptido, para su protección de proteasas in vivo a la vez que aumenta su estabilidad.

65 En particular, en el caso de un péptido sintetizado químicamente, sus extremos N y C están cargados eléctricamente y por lo tanto, los extremos N y C del péptido pueden acetilarse y/o amidarse, pero el péptido no está particularmente limitado a lo mismo.

Además, el péptido de acuerdo con la presente invención puede incluir todos aquellos en forma del propio péptido, una de sus sales (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable de este) o un solvato de este. Además, el péptido puede estar en cualquier forma farmacéuticamente aceptable.

El tipo de sal no está particularmente limitado. Sin embargo, la sal es preferentemente una que sea segura y eficaz para un sujeto, por ejemplo, un mamífero, pero no se limita particularmente a lo mismo.

5 El término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede usarse eficazmente para el uso previsto dentro del alcance de la decisión médico-farmacéutica sin inducir una toxicidad excesiva, irritación, reacciones alérgicas, etcétera.

10 Como se usa en la presente descripción, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal derivada de ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos o bases farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de las sales adecuadas pueden incluir ácido clorhídrico, ácido brómico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido p-sulfónico-tolueno, ácido tartárico, ácido acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido benzoico, ácido malónico, ácido sulfónico-naftaleno-2, ácido bencenosulfónico, etcétera. Los ejemplos de sales derivadas de bases adecuadas pueden incluir metales alcalinos tales como sodio, potasio, etcétera; metales alcalinotérreos tales como magnesio; amonio, etcétera.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "solvato" se refiere a un complejo formado entre el péptido de acuerdo con la presente invención o una de sus sales y una molécula de solvente.

20 El péptido de la presente invención puede sintetizarse mediante un método bien conocido en la técnica, de acuerdo con su longitud, por ejemplo, mediante un sintetizador automático de péptidos y puede producirse mediante tecnología de ingeniería genética.

25 Específicamente, el péptido de la presente invención puede prepararse mediante un método de síntesis estándar, un sistema de expresión recombinante o cualquier otro método conocido en la técnica.

En consecuencia, el péptido de la presente invención puede sintetizarse mediante muchos métodos que incluyen, por ejemplo, los métodos que se describen a continuación:

30 (a) un método para sintetizar un péptido mediante un método en fase sólida o en fase líquida por etapas o por ensamblaje de fragmentos, seguido del aislamiento y purificación del producto peptídico final; o
 (b) un método para expresar una construcción de ácido nucleico que codifica un péptido en una célula huésped y recuperar el producto de expresión del cultivo de la célula huésped; o
 35 (c) un método para realizar una expresión libre de células in vitro de una construcción de ácido nucleico que codifica un péptido y recuperar el producto de expresión del mismo; o
 un método para obtener fragmentos peptídicos mediante cualquier combinación de los métodos (a), (b) y (c), se obtiene el péptido tras unir los fragmentos peptídicos y después recuperar el péptido.

40 En un ejemplo más específico, puede producirse un péptido deseado mediante manipulación genética, que incluye la preparación de un gen de fusión que codifica una proteína de fusión, que incluye una pareja de fusión y un péptido, la transformación del resultante en una célula huésped, la expresión de la proteína de fusión y la escisión del péptido de la proteína de fusión mediante el uso de una proteasa o compuesto seguido de aislamiento. Para este fin, por ejemplo, una secuencia de ADN que codifica la secuencia de aminoácidos que puede ser escindida por una proteasa como el Factor Xa o la enteroquinasa, CNBr, o un compuesto como la hidroxilamina, puede insertarse
 45 entre la pareja de fusión y un polinucleótido que codifica un péptido.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene el péptido aislado y, más específicamente, una composición farmacéutica que contiene el péptido aislado para evitar o tratar el síndrome metabólico.

50 Como se usa en la presente descripción, el término "prevención" se refiere a todas las actividades que inhiben o retrasan el síndrome metabólico mediante la administración del péptido anterior o la composición farmacéutica, y el término "tratamiento" se refiere a todas las actividades que mejoran o modifican ventajosamente los síntomas del síndrome metabólico tras administrar el péptido anterior o la composición farmacéutica.

55 Como se usa en la presente descripción, el término "administración" se refiere a la introducción de una sustancia particular en un sujeto mediante un método apropiado y la vía de administración de la composición farmacéutica puede ser cualquier vía convencional que permita el suministro de la composición farmacéutica a la diana, por ejemplo, administración intraperitoneal, administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intradérmica, administración oral, administración tópica, administración intranasal, administración intrapulmonar, administración intrarrectal, etcétera, pero no se limita a lo mismo.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "síndrome metabólico" se refiere a un síntoma donde varias enfermedades que ocurren debido a un trastorno metabólico crónico ocurren solas o en combinación. En particular, los ejemplos de enfermedades que pertenecen al síndrome metabólico pueden incluir tolerancia alterada a la

glucosa, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, hipertensión, arterioesclerosis debida a dislipidemia, aterosclerosis, arterioesclerosis y cardiopatía coronaria, pero no se limitan a las mismas.

Como se usa en la presente descripción, el término "obesidad" se refiere a una afección con acumulación excesiva de grasa corporal y, en general, se define que las personas son obesas cuando su índice de masa corporal (BMI; un valor de masa corporal (kg) sobre la altura corporal al cuadrado (m)) es 25 o superior. La obesidad es más comúnmente causada por un desequilibrio energético debido a la ingesta excesiva de alimentos en comparación con el consumo de energía durante un largo período de tiempo. La obesidad, al ser una enfermedad metabólica que afecta a todo el organismo, aumenta la posibilidad de desarrollar diabetes e hiperlipidemia, aumenta el riesgo de incidencia de disfunción sexual, artritis y enfermedades cardiovasculares y se asocia en algunos casos con el desarrollo de cáncer.

La composición farmacéutica de la presente invención puede contener además un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable puede ser de origen no natural.

Como se usa en la presente descripción, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a las propiedades de tener una cantidad suficiente para presentar un efecto terapéutico y no causar efectos adversos, y un experto en la técnica puede determinarlo fácilmente sobre la base de los factores bien conocidos en el campo médico, tales como el tipo de enfermedad, la edad, el peso corporal, el estado de salud, el sexo, la sensibilidad a los medicamentos de un paciente, la vía de administración, el método de administración, la frecuencia de administración, la duración del tratamiento, el(los) medicamento(s) a mezclar o administrar simultáneamente, etcétera.

La composición farmacéutica de la presente invención que contiene el péptido de la presente invención puede contener además un portador farmacéuticamente aceptable. El portador farmacéuticamente aceptable puede incluir, para administración oral, un aglutinante, un lubricante, un disgregante, un excipiente, un agente solubilizante, un dispersante, un agente estabilizante, un agente de suspensión, un agente colorante, un agente saborizante, etcétera; para inyecciones, un agente tampón, un agente conservante, un analgésico, un agente solubilizante, un agente isotónico, un agente estabilizante, etcétera, que pueden combinarse para su uso; y para administraciones tópicas, una base, un excipiente, un lubricante, un conservante, etcétera.

El tipo de formulación de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede prepararse de diversas formas tras combinarlo con un portador farmacéuticamente aceptable descrito anteriormente. Por ejemplo, para administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en comprimidos, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, omeas, etcétera. Para inyecciones, la composición farmacéutica puede formularse en ampollas monodosis o envases multidosis. La composición farmacéutica también puede formularse en soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas y formulaciones de acción prolongada, etcétera.

Mientras tanto, los ejemplos de portadores, excipientes y diluyentes adecuados pueden incluir lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma arábiga, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, hidroxibenzoato de metilo, hidroxibenzoato de propilo, talco, estearato de magnesio, aceite mineral, etcétera. Además, la composición farmacéutica puede contener además un relleno, un anticoagulante, un lubricante, un humectante, un agente saborizante, un conservante, etcétera.

Además, la composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse en cualquier tipo de formulación seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas, suspensiones, medicamentos líquidos para uso interno, emulsiones, jarabes, soluciones acuosas estériles, solventes no acuosos, formulaciones liofilizadas y supositorios.

Además, la composición farmacéutica puede formularse en una forma de dosificación unitaria adecuada para el cuerpo del paciente y preferentemente se formula en una preparación útil para fármacos peptídicos de acuerdo con el método típico en el campo farmacéutico para su administración por vía oral o parenteral, tales como a través de la piel, por vía intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, intraventricular, pulmonar, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intranasal, intragástrica, tópica, sublingual, vaginal o rectal, pero no se limita a las mismas.

Además, el péptido puede usarse tras mezclarlo con varios portadores farmacéuticamente aceptables, tales como solventes orgánicos o solución salina fisiológica. Para aumentar la estabilidad o absorptividad, pueden usarse como fármacos carbohidratos tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes.

La dosis y frecuencia de administración de la composición farmacéutica de la presente invención están determinadas por el tipo de ingrediente(s) activo(s), junto con varios factores tales como la enfermedad a tratar, vía de administración, edad, sexo y peso corporal del paciente y gravedad de la enfermedad.

La dosis eficaz total de la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse a un paciente en una dosis única o puede administrarse durante un período de tiempo largo en dosis múltiples de acuerdo con un protocolo de tratamiento fraccionado. En la composición farmacéutica de la presente invención, el contenido de ingrediente(s) activo(s) puede variar en dependencia de la gravedad de la enfermedad. Específicamente, la dosis diaria total del péptido de la presente invención puede ser de aproximadamente 0,0001 mg a 500 mg por 1 kg de peso corporal de un paciente. Sin embargo, la dosis eficaz del péptido se determina tras tener en cuenta varios factores que incluyen la edad, el peso corporal, las condiciones de salud, el sexo, la gravedad de la enfermedad, la dieta y la tasa de excreción del paciente, además de la vía de administración y la frecuencia de tratamiento de la composición farmacéutica. En vista de esto, los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la dosis eficaz adecuada para el uso particular de la composición farmacéutica de la presente invención. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención no se limita particularmente a la formulación y vía y modo de administración, siempre que muestre los efectos de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención muestra una duración de la eficacia y título in vivo excelente y, por lo tanto, el número y la frecuencia de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención pueden reducirse significativamente.

También se describe en la presente descripción, pero no se reivindica, un método para tratar una enfermedad diana, que incluye administrar el péptido aislado o una composición farmacéutica que contiene el péptido aislado a un sujeto que lo necesite. La enfermedad diana puede ser síndrome metabólico.

El péptido aislado o la composición farmacéutica que lo contiene, el síndrome metabólico y su tratamiento son los mismos que se han explicado anteriormente.

Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" se refiere a un sujeto del que se sospecha que tiene síndrome metabólico y el sujeto del que se sospecha que tiene síndrome metabólico se refiere a mamíferos, que incluyen humanos, ratas, ganado vacuno, etcétera, que tienen o están en riesgo de desarrollar el síndrome metabólico, pero cualquier sujeto que pueda ser tratado con el péptido anterior de la presente invención o la composición farmacéutica que contiene el mismo se incluye sin limitación.

El método terapéutico de la presente invención puede incluir la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que contiene el péptido. La dosis diaria total de la composición farmacéutica puede determinarse por un médico dentro del alcance del criterio médico apropiado y la composición farmacéutica puede administrarse una o varias veces en dosis divididas al día. Sin embargo, para los fines de la presente invención, la dosis terapéuticamente eficaz específica de la composición farmacéutica para cualquier paciente en particular se aplica preferentemente de manera diferente en dependencia de varios factores que incluyen el tipo y el grado de respuesta a lograr, composiciones específicas que incluyen si otros agentes se usan ocasionalmente con el mismo, la edad, el peso corporal, el estado de salud, el sexo y la dieta del paciente, el tiempo y la vía de administración, la tasa de secreción de la composición farmacéutica, la duración del tratamiento, otros fármacos usados en combinación o simultáneamente con las composiciones específicas y factores similares bien conocidos en el campo médico.

De aquí en lo adelante, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y la invención no pretende limitarse por estos ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de agonistas triples

Se prepararon agonistas triples que mostraban actividades para todos los receptores de GLP-1, GIP y glucagón y sus secuencias de aminoácidos se muestran en la Tabla 1 a continuación.

[Tabla 1]

SEQ ID NO	Secuencia	Información
1	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFIAWLKGC	
2	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFIAWLKGC	
3	HXQGTFTSDVSSYLLGQAQKQFIWLKGGG PSSGAPPSC	
4	HXQGTFTSDVSSYLLGQQKEFIAWLKGC	
5	HXQGTFTSDVSSYLLGQQKEFIAWLKGGG PSSGAPPSC	
6	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFVAVLLKGC	
7	HXQGTFTSDVSKYLDGQAQKEFVAVLLKGC	
8	HXQGTFTSDVSKYLDGQAQKEFVAVLLKGC	
9	HXQGTFTSDVSKYLDGQAQKEFVAVLLAGC	
10	HXQGTFTSDVSKYLDGQAQKEFVAVLLAGG GPSSGAPPSC	

(continuación)

SEQ ID NO	Secuencia	Información
11	CAGEGTFTSDLSKYLDSRRQQQLFVQWLKAGG PSSGAPPPSHG	
12	CAGEGTFISDLSKYMDEQAVQLFVEWLMAGG PSSGAPPPSHG	
13	CAGEGTFISDYSIQLDEIAVQDFVEWLLAQKP SSGAPPPSHG	
14	CAGQGTFTSDYSIQLEIAVRDFVEWLKNGGP SSGAPPPSHG	
15	CAGQGTFTSDLSKQMDDEEAVRLFIEWLKNGG PSSGAPPPSHG	
16	CAGQGTFTSDLSKQMDSEAAQLFIEWLKNGG PSSGAPPPSHG	
17	CAGQGTFTSDLSKQMDDEERAREFIEWLLAQKP SSGAPPPSHG	
18	CAGQGTFTSDLSKQMDSERAREFIEWLKNTGP SSGAPPPSHG	
19	CAGQGTFTSDLSIQYDSEHQRFIEWLKDTGP SSGAPPPSHG	
20	CAGQGTFTSDLSIQYEEEAQQDFVEWLKDTGP SSGAPPPSHG	
21	YXQGTFTSDYSKYLDECRACKEFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo
22	YXQGTFTSDYSKCLDEKRAKAEFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo

(continuación)

SEQ ID NO	Secuencia	Información
23	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CR A <u>K</u> EFVQWLLAQKG KKNDWKHNIT	Formación de anillo
24	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CR A <u>K</u> EFVQWLNKGPP SSGAPPPS	Formación de anillo
25	HXQGTFTSDCSKYLD <u>E</u> RAAQQDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLD <u>S</u> RAAQQDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> RAACQDFVQWLLDQGG PSSGAPPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRAQEFVCWLLAQKG KKNDWKHNIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAAKEFVQWLLNTC	Formación de anillo
30	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAQKEFVQWLLDTC	Formación de anillo
31	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KACKEFVQWLLAQ	Formación de anillo
32	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KACKDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	Formación de anillo
33	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQKDFVNWLLAQKC	Formación de anillo
34	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQKEFVNWLLAQKC	Formación de anillo
35	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQKDFVNWLLNTKC	Formación de anillo
36	HXQGTFTSDYSKYLC <u>E</u> KRQKEFVQWLLNKGPP SSGAPPPSG	Formación de anillo
37	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRQKEFVQWLLNKGPP SSGAPPPSG	Formación de anillo

(continuación)

SEQ ID NO	Secuencia	Información
38	CAXQGTFTSDKSSYLDERAAQDFVQWLLDGG PSSGAPPPSS	
39	HXQGTFTSDYSKYLDGQHAQCFVAWLLAGG GPSSGAPPPS	
40	HXQGTFTSDKSKYLDERACQDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	
41	HXQGTFTSDKSKYLDECAAQDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	
42	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLDHHHP SSGQPPPPSC	Formación de anillo
43	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLDHHC SSGQPPPPS	Formación de anillo
44	HGQGTFTSDCSKQLDGGQAAQEFVAWLLAGGP SSGAPPPS	
45	HGQGTFTSDCSKYMDGQAAQDFVAWLLAGG PSSGAPPPS	
46	HGQGTFTSDCSKYLDEQHAQEFVAWLLAGGP SSGAPPPS	
47	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQEFVAWLLAGGP SSGAPPPS	
48	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQDFVNWLLAGGP SSGAPPPS	
49	CAXQGTFTSDYSICMDEIHQKDFVNWLLNTK	Formación de anillo
50	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLDHHHP SSGQPPPPSC	Formación de anillo

(continuación)

SEQ ID NO	Secuencia	Información
51	HXQGTFTSDYSKYLDEK <u>Q</u> RQKEFVQWLLNTC	Formación de anillo
52	HXQGTFTSDYSKYLDEK <u>Q</u> RQKEFVQWLLDTC	Formación de anillo
53	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQ <u>C</u>	Formación de anillo
54	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLA <u>E</u> C	Formación de anillo
55	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQ <u>C</u>	Formación de anillo
56	HXQGTFTSDYSKYLDEK <u>Q</u> RQKEFVNWLLAQ <u>C</u>	Formación de anillo
57	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLNTC	Formación de anillo
58	HXQGTFTSDYSKYLDEK <u>Q</u> RQKEFVQWLLNTK <u>C</u>	Formación de anillo
59	CAXQGTFTSDYSICMDEKHQKDFVNWLLNTK	Formación de anillo
60	CAXQGTFTSDYSIAMDEKHCKDFVNWLLNTK	Formación de anillo
61	CAXQGTFTSDYSIAMDEIACKDFVNWLLNTK	Formación de anillo
62	CAXQGTFTSDKSKYLD <u>E</u> RAAQDFVQWLLDGG	
	PSSGAPPPS	
63	CAXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLLDGG	
	PSSGAPPPS	
64	YXQGTFTSDYSKYLDECAAK <u>E</u> EFVQWLLDHHP	Formación de anillo
	SSGQPPPS	
65	HXQGTFTSDYSKCLDEKRAK <u>E</u> EFVQWLLDHHP	Formación de anillo
	SSGQPPPS	
66	YXQGTFTSDYSKYLDECRACKDFVQWLLDHHP	Formación de anillo
	SSGQPPPS	
67	YXQGTFTSDYSKYLDECAAK <u>E</u> DFVQWLLDHHP	Formación de anillo
	SSGQPPPS	

(continuación)

SEQ ID NO	Secuencia	Información
68	YXQGTFTSDYSKCLDEKAAK <u>E</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo
69	YXQGTFTSDYSKCLDERAAK <u>E</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo
70	YXQGTFTSDYSKCLDEKRAK <u>D</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo
71	YXQGTFTSDYSKYLDERACK <u>D</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo
72	YXQGTFTSDCSKYLDERAAK <u>D</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo
73	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRACK <u>E</u> EFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Formación de anillo
74	CAXQGTFTSDYSKCLDEKRAK <u>E</u> EFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Formación de anillo
75	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAAK <u>E</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo
76	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRAK <u>D</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo
77	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAAK <u>D</u> EFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Formación de anillo
78	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRK <u>E</u> EFVQWLLDTKC	Formación de anillo
79	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> HK <u>D</u> EFVNWLLAQKC	Formación de anillo
80	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> HK <u>D</u> EFVDWLLAEKC	Formación de anillo
81	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRK <u>E</u> EFVQWLLNTC	Formación de anillo

(continuación)

SEQ ID NO	Secuencia	Información
82	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLLDTC	Formación de anillo
83	CAXEGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLAQ	Formación de anillo
84	CAXEGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDWLLAEC	Formación de anillo
85	CAXQGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLAQ	Formación de anillo
86	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVNWLLAQ	Formación de anillo
87	CAXQGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLNTC	Formación de anillo
88	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLLNTK	Formación de anillo
	C	
89	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQWLLDTC	Formación de anillo
	C	
90	CAXEGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLAQK	Formación de anillo
	C	
91	CAXEGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDWLLAEKC	Formación de anillo
92	CAXQGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLAQK	Formación de anillo
	C	
93	CAXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVNWLLAQK	Formación de anillo
	C	
94	CAXQGTF ^T SDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNWLLNTK	Formación de anillo
	C	
95	YXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLCHHP	Formación de anillo
	SSGQPPPS	
96	YXQGTF ^T SDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLDHCP	Formación de anillo
	SSGQPPPS	

(continuación)

SEQ ID NO	Secuencia	Información
97	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQWLLDCHP SSGQPPPS	Formación de anillo
98	YXQGTFTSDYSKALD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVNWLLDHHHP SSGQPPPPSC	Formación de anillo
99	YXQGTFTSDYSKALD <u>E</u> KAA <u>K</u> DFVNWLLDHHHP SSGQPPPPSC	Formación de anillo
100	YXQGTFTSDYSKALD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQWLLDQHP SSGQPPPPSC	Formación de anillo
101	YXQGTFTSDYSKALD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVNWLLDQHP SSGQPPPPSC	Formación de anillo
102	YXQGTFTSDYSKALD <u>E</u> KAA <u>K</u> DFVNWLLDQHP SSGQPPPPSC	Formación de anillo

En las secuencias descritas en la Tabla 1, el aminoácido representado por X representa el ácido aminoisobutírico (Aib), que es un aminoácido no natural y los aminoácidos subrayados representan la formación de un anillo entre los aminoácidos subrayados. Además, en la Tabla 1, CA representa 4-imidazoacetilo e Y representa tirosina.

5 Ejemplo 2: Medición de actividades in vitro de agonistas triples

Las actividades de los agonistas triples preparados en el Ejemplo 1 se midieron mediante un método de medición de actividades celulares in vitro mediante el uso de líneas celulares, donde se transforman un receptor de GLP-1, un receptor de glucagón (GCG) y un receptor de GIP, respectivamente.

10 Cada una de las líneas celulares anteriores es una en la que los genes para el receptor de GLP-1 humano, el receptor de GCG humano y el receptor de GIP humano se transformaron en ovario de hámster chino (CHO), respectivamente, y pueden expresarse allí y, por lo tanto, son adecuados para la medición de las actividades de GLP-1, GCG y GIP. En consecuencia, se midió la actividad de cada parte mediante el uso de la línea celular transformada respectiva.

15 Para la medición de la actividad de GLP-1 de los agonistas triples preparados en el Ejemplo 1, el GLP-1 humano se sometió a una dilución en serie de 4 veces de 50 nM a 0,000048 nM y los agonistas triples preparados en el Ejemplo 1 se sometieron a una dilución en serie de 4 veces de 400 nM a 0,00038 nM.

20 La solución de cultivo se eliminó de las células CHO cultivadas, en las que se expresó el receptor de GLP-1 humano y se añadió cada uno de los materiales diluidos en serie a las células CHO en una cantidad de 5 μ l, respectivamente. Después, se añadió a la misma una solución tampón que contenía anticuerpo cAMP en una cantidad de 5 μ l y se cultivó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió a la misma una mezcla
25 de detección que contenía un tampón de lisis celular en una cantidad de 10 μ l para la lisis de las células y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los lisados celulares, una vez completada la reacción, se aplicaron al kit LANCE cAMP (PerkinElmer, EE. UU.) para calcular el valor de EC₅₀ a través del cAMP acumulado y se compararon entre sí los valores. Las potencias relativas en comparación con el GLP-1 humano se muestran en la Tabla 2 a continuación.

30 Para la medición de la actividad de GCG de los agonistas triples preparados en el Ejemplo 1, el GCG humano se sometió a una dilución en serie de 4 veces de 50 nM a 0,000048 nM y los agonistas triples preparados en el Ejemplo 1 se sometieron a una dilución en serie de 4 veces de 400 nM a 0,00038 nM.

35 La solución de cultivo se eliminó de las células CHO cultivadas, en las que se expresó el receptor de GCG humano y cada uno de los materiales diluidos en serie se añadió a las células CHO en una cantidad de 5 μ l, respectivamente. Después, se añadió a la misma una solución tampón que contenía anticuerpo cAMP en una cantidad de 5 μ l y se cultivó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió a la misma una mezcla de detección que contenía un
40 tampón de lisis celular en una cantidad de 10 μ l para la lisis de las células y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los lisados celulares, una vez completada la reacción, se aplicaron al kit LANCE cAMP (PerkinElmer, EE. UU.) para calcular el valor de EC₅₀ a través del cAMP acumulado y se compararon entre sí los valores. Las potencias relativas en comparación con el GCG humano se muestran en la Tabla 2 a continuación.

45 Para la medición de la actividad de GIP de los agonistas triples preparados en el Ejemplo 1, el GIP humano se sometió a una dilución en serie de 4 veces de 50 nM a 0,000048 nM y los agonistas triples preparados en el Ejemplo 1 se sometieron a una dilución en serie de 4 veces de 400 nM a 0,00038 nM.

50 La solución de cultivo se eliminó de las células CHO cultivadas, en las que se expresó el receptor de GIP humano y se añadió cada uno de los materiales diluidos en serie a las células CHO en una cantidad de 5 μ l, respectivamente. Después, se añadió una solución tampón que contenía anticuerpo cAMP en una cantidad de 5 μ l y se cultivó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió a la misma una mezcla de detección que contenía un
55 tampón de lisis celular en una cantidad de 10 μ l para la lisis de las células y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los lisados celulares, una vez completada la reacción, se aplicaron al kit LANCE cAMP (PerkinElmer, EE. UU.) para calcular el valor de EC₅₀ a través del cAMP acumulado, y se compararon entre sí los valores. Las potencias relativas en comparación con el GIP humano se muestran en la Tabla 2 a continuación.

[Tabla 2]

5	SEQ ID NO	Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido nativo (%)		
		<i>contra</i> GLP-1	<i>contra</i> Glucagón	<i>contra</i> GIP
	1	3,2	<0,1	<0,1
	2	5,9	<0,1	<0,1
10	3	1,8	<0,1	<0,1
	4	8,5	<0,1	<0,1
	5	42,1	<0,1	<0,1
15	6	17,0	<0,1	<0,1
	7	13,7	<0,1	<0,1
	8	14,2	0,10	<0,1
20	9	32,1	0,13	<0,1
	10	46,0	<0,1	<0,1
	11	1,4	<0,1	<0,1
25	12	0,4	<0,1	<0,1
	13	<0,1	<0,1	<0,1
	14	28,0	<0,1	<0,1
30	15	79,2	<0,1	<0,1
	16	2,1	<0,1	<0,1
	17	0,2	<0,1	<0,1
35	18	<0,1	<0,1	<0,1
	19	<0,1	<0,1	<0,1
	20	<0,1	<0,1	<0,1
40	21	17,8	267	22,7
	22	20,1	140	59,7
	23	4,01	9,3	<0,1
45	24	41,2	9,3	<0,1
	25	82,6	0,1	<0,1
	26	64,5	0,2	<0,1
50	27	83,1	0,8	0,9
	28	17,2	1,6	<0,1
	29	38,5	6,0	<0,1
55	30	142	0,7	0,8
	31	135	2,2	2,4
	32	151	1,7	8,8
60	33	24,5	<0,1	10,4
	34	19,1	0,92	0,6
65	35	7,5	<0,1	1,3

ES 2 925 098 T3

		Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido nativo (%)		
	SEQ ID NO	<i>contra</i> GLP-1	SEQ ID NO	<i>contra</i> GLP-1
5	36	37,4	0,39	0,2
	37	236	6,21	2,2
	38	2,3	-	-
10	39	13,9	0,53	<0,1
	40	75,2	<0,1	<0,1
	41	34,3	<0,1	<0,1
15	42	33,9	205,8	7,8
	43	12,6	88,4	3,70
	44	1,3	<0,1	<0,1
20	45	6,6	<0,1	<0,1
	46	1,4	<0,1	<0,1
	47	2,4	<0,1	<0,1
25	48	1,5	<0,1	<0,1
	49	29,8	<0,1	3,3
	50	67,4	50,5	2,7
30	51	14,4	2,0	0,1
	52	44,1	7,5	0,3
	53	161	8,4	1,3
35	54	30,6	1,4	0,1
	55	27,1	0,7	2,4
	56	57,9	4,9	0,8
40	57	11,7	<0,1	0,3
	58	39,1	2,6	0,2
	59	40,3	<0,1	4,0
45	60	106,2	<0,1	8,2
	61	59,8	<0,1	2,8
	62	5,2	<0,1	<0,1
50	63	15,3	<0,1	<0,1
	64	64,6	60,1	92,9
	65	95,4	25,2	11,6
55	66	15,8	172	17,2
	67	28,5	46,2	39,8
	68	27,9	8,8	107
60	69	24,3	9,6	62,8
	70	15,1	71,3	64,4
	71	90,1	12,7	94,7
65				

Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido nativo (%)			
SEQ ID NO	contra GLP-1	SEQ ID NO	contra GLP-1
72	11,5	1,0	1,6
73	22,6	5,4	3,0
74	12,9	0,9	1,0
75	35,1	8,5	18,0
76	10,3	47,6	11,7
77	38,7	12,2	35,5
78	51,0	14,0	0,12
79	41,5	4,9	1,4
80	8,1	0,0	0,1
81	7,8	0,3	<0,1
82	9,5	1,1	<0,1
83	47,3	1,3	0,4
84	4,2	<0,1	<0,1
85	4,3	<0,1	0,3
86	28,4	0,4	0,2
87	0,9	<0,1	<0,1
88	9,6	0,3	<0,1
89	7,1	0,7	<0,1
90	7,4	<0,1	<0,1
91	31,9	16,8	0,3
92	0,8	<0,1	0,4
93	5,7	0,3	0,7
94	0,5	<0,1	<0,1
95	2,1	0,4	<0,1
96	34,4	194,8	5,2
97	10,5	62,8	2,6
98	28,1	8,2	47,1
99	20,9	14,9	57,7
100	42,2	12,7	118,5
101	23,2	13,9	40,1
102	23,3	29,5	58,0

Los análogos novedosos de glucagón preparados anteriormente tienen la función de agonistas triples que pueden activar todos los receptores de GLP-1, receptores de GIP y receptores de glucagón y por lo tanto, los análogos de glucagón pueden usarse como material terapéutico para el tratamiento de pacientes con síndrome metabólico, que incluye la diabetes y obesidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> HANMI PHARM. CO., LTD.

<120> ACTIVADOR TRIPLE QUE ACTIVA EL RECEPTOR DE GLUCAGÓN, GLP-1 Y GIP

<130> OPA16301-PCT

5 <150> KR 10-2015-0191082
<151> 2015-12-31

<150> KR 10-2016-0163737
<151> 2016-12-02

10 <160> 118

<170> KoPatentIn 3.0

15 <210> 1
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Agonista trigonal

<220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA
25 <222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

<400> 1

30 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

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

35 <210> 2
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Agonista trigonal

<220>
45 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

<400> 2

50 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

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

55 <210> 3
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

60 <220>
<223> Agonista trigonal

<220>
65 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

ES 2 925 098 T3

<400> 3

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15

5 Gln Ala Ala Lys Gln Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro
20 25 30

10 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 4
<211> 30
<212> PRT
15 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Agonista trigonal

20 <220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

25 <400> 4

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15

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

<210> 5
<211> 41
35 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Agonista trigonal

40 <220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

45 <400> 5

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly
1 5 10 15

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

55 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 6
<211> 30
60 <212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Agonista trigonal

65 <220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA

ES 2 925 098 T3

<222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 <400> 6
 5
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
 10 20 25 30
 <210> 7
 <211> 30
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 20 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 25 <400> 7
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 30 Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
 20 25 30
 <210> 8
 <211> 30
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 40 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 45 <400> 8
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 50 Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys
 20 25 30
 <210> 9
 <211> 30
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 60 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 65 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

ES 2 925 098 T3

<400> 9

5 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Cys
20 25 30

10 <210> 10
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Agonista trigonal

20 <220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

<400> 10

25 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
20 25 30

30 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

35 <210> 11
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Agonista trigonal

45 <220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (1)
<223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

<400> 11

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

Arg Arg Gln Gln Leu Phe Val Gln Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser
20 25 30

55 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
35 40

60 <210> 12
<211> 41
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

65 <220>
<223> Agonista trigonal

<220>

ES 2 925 098 T3

	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
	<223>	Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
5	<400>	12
		Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Met Asp Glu
		1 5 10 15
10		Gln Ala Val Gln Leu Phe Val Glu Trp Leu Met Ala Gly Gly Pro Ser
		20 25 30
		Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
		35 40
15	<210>	13
	<211>	41
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
20	<220>	
	<223>	Agonista trigonal
	<220>	
25	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
	<223>	Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
	<400>	13
30		Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
		1 5 10 15
		Ile Ala Val Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
		20 25 30
		Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
		35 40
40	<210>	14
	<211>	41
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
45	<220>	
	<223>	Agonista trigonal
	<220>	
50	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
	<223>	Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
	<400>	14
55		Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu
		1 5 10 15
		Ile Ala Val Arg Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
		20 25 30
60		Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
		35 40
	<210>	15
65	<211>	41
	<212>	PRT

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 5
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
 10
 <400> 15
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40
 <210> 16
 <211> 41
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 30
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
 35
 <400> 16
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
 1 5 10 15
 Glu Ala Gln Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40
 45
 <210> 17
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 50
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 55
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
 60
 <400> 17
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser
 20 25 30
 65

ES 2 925 098 T3

		Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
		35 40
5	<210>	18
	<211>	41
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
10	<220>	
	<223>	Agonista trigonal
	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
15	<223>	Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
	<400>	18
20		Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
		1 5 10 15
		Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
		20 25 30
25		Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
		35 40
30	<210>	19
	<211>	41
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
	<220>	
35	<223>	Agonista trigonal
	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
40	<223>	Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
	<400>	19
45		Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Asp Ser
		1 5 10 15
		Glu His Gln Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser
		20 25 30
50		Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
		35 40
55	<210>	20
	<211>	41
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
	<220>	
	<223>	Agonista trigonal
60	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
	<223>	Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
	<400>	20
65		Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Glu Glu

ES 2 925 098 T3

	1	5	10	15
	Glu Ala Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser	20	25	30
5	Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly	35	40	
10	<210> 21 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia Artificial			
15	<220> <223> Agonista trigonal			
20	<220> <221> MISC_CHARACTERÍSTICA <222> (2) <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)			
25	<220> <221> MISC_CHARACTERÍSTICA <222> (16)..(20) <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo			
30	<400> 21			
	Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu	1	5	10
	Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser	20	25	30
35	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser	35		
40	<210> 22 <211> 39 <212> PRT <213> Secuencia Artificial			
45	<220> <223> Agonista trigonal			
50	<220> <221> MISC_CHARACTERÍSTICA <222> (2) <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)			
55	<220> <221> MISC_CHARACTERÍSTICA <222> (16)..(20) <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo			
60	<400> 22			
	Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu	1	5	10
	Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser	20	25	30
65	Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser	35		

<210> 23
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Agonista trigonal

10

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

15

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

20

<400> 23

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

25

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

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
 35 40

30

<210> 24
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35

<220>
 <223> Agonista trigonal

40

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

45

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

50

<400> 24

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

55

Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

60

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

65

<220>
 <223> Agonista trigonal

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 5
 <400> 25
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 15 35
 <210> 26
 <211> 39
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 25
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 30
 <400> 26
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser
 1 5 10 15
 35 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 40
 <210> 27
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 45
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 50
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 55
 <400> 27
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 60 Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln Gly Gly Pro
 20 25 30
 Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 40
 65
 <210> 28
 <211> 41
 <212> PRT

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 5
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 10
 <400> 28
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Arg Ala Gln Glu Phe Val Cys Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys
 20 25 30
 Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
 35 40
 <210> 29
 <211> 30
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 30
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 35
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
 40
 <400> 29
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys
 20 25 30
 <210> 30
 <211> 30
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 55
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 60
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
 65
 <400> 30

ES 2 925 098 T3

	His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
	1				5					10					15	
5	Lys	Ala	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	Thr	Cys		
				20					25					30		
10	<210>	31														
	<211>	29														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														
15	<220>															
	<223>	Agonista trigonal														
20	<220>															
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA														
	<222>	(2)														
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)														
25	<220>															
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA														
	<222>	(16)..(20)														
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo														
30	<400>	31														
	His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
	1				5					10					15	
35	Lys	Ala	Cys	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln			
				20					25							
40	<210>	32														
	<211>	39														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														
45	<220>															
	<223>	Agonista trigonal														
50	<220>															
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA														
	<222>	(2)														
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)														
55	<220>															
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA														
	<222>	(16)..(20)														
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo														
60	<400>	32														
	His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
	1				5					10					15	
65	Lys	Ala	Cys	Lys	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	Gly	Gly	Pro	Ser
				20					25					30		
	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser									
				35												
70	<210>	33														
	<211>	31														
	<212>	PRT														
	<213>	Secuencia Artificial														

<220>
 <223> Agonista trigonal

5 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

10 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

15 <400> 33
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15

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

25 <210> 34
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Agonista trigonal

30 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

35 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

40 <400> 34
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15

45 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 20 25 30

50 <210> 35
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Agonista trigonal

60 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

65 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

<400> 35

ES 2 925 098 T3

		His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Glu
		1				5					10					15	
5		Ile	His	Gln	Lys	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Asn	Thr	Lys	Cys	
					20					25					30		
10	<210>	36															
	<211>	40															
	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
15	<220>																
	<223>	Agonista trigonal															
20	<220>																
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA															
	<222>	(2)															
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)															
25	<220>																
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA															
	<222>	(16)..(20)															
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo															
30	<400>	36															
		His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Cys	Glu
		1				5					10					15	
35		Lys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
					20					25					30		
40		Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly								
				35					40								
45	<210>	37															
	<211>	40															
	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
50	<220>																
	<223>	Agonista trigonal															
55	<220>																
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA															
	<222>	(2)															
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)															
60	<220>																
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA															
	<222>	(16)..(20)															
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo															
65	<400>	37															
		His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
		1				5					10					15	
70		Cys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asn	Gly	Gly	Pro	Ser
					20					25					30		
75		Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly								
				35					40								
80	<210>	38															

<211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Agonista trigonal

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

10

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

15

<400> 38

20

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

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

25

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser
 35 40

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

30

<220>
 <223> Agonista trigonal

35

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

40

<400> 39

45

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15

Gln His Ala Gln Cys Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro
 20 25 30

50

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 40

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

55

<220>
 <223> Agonista trigonal

60

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

65

<400> 40

ES 2 925 098 T3

		His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
		1 5 10 15
5		Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
		20 25 30
		Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
		35
10	<210>	41
	<211>	39
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
15	<220>	
	<223>	Agonista trigonal
	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
20	<222>	(2)
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
	<400>	41
25		His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
		1 5 10 15
		Cys Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
		20 25 30
30		Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
		35
35	<210>	42
	<211>	40
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
	<220>	
40	<223>	Agonista trigonal
	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(2)
45	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(16)..(20)
50	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
	<400>	42
55		Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
		1 5 10 15
		Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
		20 25 30
60		Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
		35 40
	<210>	43
	<211>	39
65	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial

<220>
 <223> Agonista trigonal

5 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

10 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

15 <400> 43
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Cys Ser
 20 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35

25 <210> 44
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Agonista trigonal
 <400> 44

35 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Gln Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

40 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

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

50 <220>
 <223> Agonista trigonal
 <400> 45

55 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Met Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Ala Ala Gln Asp Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

60 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

65 <210> 46
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 925 098 T3

<220>
 <223> Agonista trigonal
 <400> 46
 5
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 10
 Gln His Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 15
 <210> 47
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 20
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 <400> 47
 25
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 35
 <210> 48
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 40
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 <400> 48
 45
 His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly
 1 5 10 15
 Gln Arg Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 50
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35
 55
 <210> 49
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 60
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
 65
 <220>

<221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

5

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

10

<400> 49

Xaa	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Cys	Met	Asp	Glu
1				5					10					15	

15

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

<210> 50
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20

<220>
 <223> Agonista trigonal

25

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

30

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

35

<400> 50

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

40

Lys	Arg	Ala	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	His	His	Pro	Ser
			20					25					30		

45

Ser	Gly	Gln	Pro	Pro	Pro	Ser	Cys
		35					40

<210> 51
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

50

<220>
 <223> Agonista trigonal

55

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

60

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

65

<400> 51

ES 2 925 098 T3

		His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
		1				5					10					15	
5		Lys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asn	Thr	Cys		
					20					25					30		
	<210>	52															
	<211>	30															
	<212>	PRT															
10	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
	<223>	Agonista trigonal															
15	<220>																
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA															
	<222>	(2)															
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)															
20	<220>																
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA															
	<222>	(16)..(20)															
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo															
25	<400>	52															
		His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
		1				5					10					15	
30		Lys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	Thr	Cys		
					20					25					30		
	<210>	53															
	<211>	30															
35	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
	<223>	Agonista trigonal															
40	<220>																
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA															
	<222>	(2)															
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)															
45	<220>																
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA															
	<222>	(16)..(20)															
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo															
50	<400>	53															
		His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Glu
		1				5					10					15	
55		Ile	His	Gln	Lys	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Cys		
					20					25					30		
	<210>	54															
	<211>	30															
60	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
	<223>	Agonista trigonal															
65	<220>																

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

5

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

10

<400> 54

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

15

Ile	His	Gln	Lys	Asp	Phe	Val	Asp	Trp	Leu	Leu	Ala	Glu	Cys		
			20					25					30		

<210> 55
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20

<220>
 <223> Agonista trigonal

25

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

30

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

35

<400> 55

His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Glu
1				5					10					15	

40

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

<210> 56
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45

<220>
 <223> Agonista trigonal

50

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

55

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

60

<400> 56

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

65

ES 2 925 098 T3

		Lys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Cys
					20					25					30

5	<210>	57
	<211>	30
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial

10	<220>	
	<223>	Agonista trigonal

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(2)
15	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(16)..(20)
20	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

	<400>	57
--	-------	----

25		His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Glu
		1					5				10					15	

		Ile	His	Gln	Lys	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Asn	Thr	Cys
				20						25					30

30	<210>	58
	<211>	31
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial

35	<220>	
	<223>	Agonista trigonal

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(2)
40	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(16)..(20)
45	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

	<400>	58
--	-------	----

50		His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
		1				5					10					15	

		Lys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asn	Thr	Lys	Cys
					20					25					30	

55	<210>	59
	<211>	30
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial

60	<220>	
	<223>	Agonista trigonal

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
65		

5	<p><223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)</p> <p><220></p> <p><221> MISC_CHARACTERÍSTICA</p> <p><222> (2)</p> <p><223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)</p>
10	<p><220></p> <p><221> MISC_CHARACTERÍSTICA</p> <p><222> (16)..(20)</p> <p><223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo</p>
15	<p><400> 59</p> <p>Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu</p> <p>1 5 10 15</p> <p>Lys His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys</p> <p>20 25 30</p>
20	<p><210> 60</p> <p><211> 30</p> <p><212> PRT</p> <p><213> Secuencia Artificial</p>
25	<p><220></p> <p><223> Agonista trigonal</p>
30	<p><220></p> <p><221> MISC_CHARACTERÍSTICA</p> <p><222> (1)</p> <p><223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)</p>
35	<p><220></p> <p><221> MISC_CHARACTERÍSTICA</p> <p><222> (2)</p> <p><223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)</p>
40	<p><220></p> <p><221> MISC_CHARACTERÍSTICA</p> <p><222> (16)..(20)</p> <p><223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo</p>
45	<p><400> 60</p> <p>Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu</p> <p>1 5 10 15</p> <p>Lys His Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys</p> <p>20 25 30</p>
50	<p><210> 61</p> <p><211> 30</p> <p><212> PRT</p> <p><213> Secuencia Artificial</p>
55	<p><220></p> <p><223> Agonista trigonal</p>
60	<p><220></p> <p><221> MISC_CHARACTERÍSTICA</p> <p><222> (1)</p> <p><223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)</p>
65	<p><220></p> <p><221> MISC_CHARACTERÍSTICA</p>

<222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

5 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

10 <400> 61
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile Ala Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys
 20 25 30

20 <210> 62
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Agonista trigonal

30 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

35 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

<400> 62
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35

50 <210> 63
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Agonista trigonal

60 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

65 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

<400> 63

ES 2 925 098 T3

		Xaa	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Cys	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
		1				5					10					15	
5		Arg	Ala	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	Gly	Gly	Pro	Ser
					20					25					30		
		Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser									
					35												
10	<210>	64															
	<211>	39															
	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
15	<220>																
	<223>	Agonista trigonal															
	<220>																
20	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA															
	<222>	(2)															
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)															
	<220>																
25	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA															
	<222>	(16)..(20)															
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo															
	<400>	64															
30		Tyr	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Glu
		1				5					10					15	
		Cys	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	His	His	Pro	Ser
					20					25					30		
35		Ser	Gly	Gln	Pro	Pro	Pro	Ser									
					35												
40	<210>	65															
	<211>	39															
	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
45	<223>	Agonista trigonal															
	<220>																
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA															
	<222>	(2)															
50	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)															
	<220>																
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA															
	<222>	(16)..(20)															
55	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo															
	<400>	65															
60		His	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Cys	Leu	Asp	Glu
		1				5					10					15	
		Lys	Arg	Ala	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	His	His	Pro	Ser
					20					25					30		
65		Ser	Gly	Gln	Pro	Pro	Pro	Ser									
					35												

<210> 66
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 5
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 <220>
 10 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 <220>
 15 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
 <400> 66
 20 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Cys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 25 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35
 30 <210> 67
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 35 <220>
 <223> Agonista trigonal
 <220>
 40 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 <220>
 45 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
 <400> 67
 50 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Cys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 55 20 25 30
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35
 60 <210> 68
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 65 <223> Agonista trigonal
 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

5

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

10

<400> 68

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

15

Lys	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	His	His	Pro	Ser
			20					25					30		

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

20

<210> 69
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25

<220>
 <223> Agonista trigonal

30

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

35

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

40

<400> 69

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

45

Arg	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	His	His	Pro	Ser
			20					25					30		

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

50

<210> 70
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

55

<220>
 <223> Agonista trigonal

60

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

65

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

ES 2 925 098 T3

<400> 70

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

Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30

10 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

<210> 71
<211> 39
<212> PRT
15 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Agonista trigonal

20 <220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

25 <220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (16)..(20)
<223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

30 <400> 71

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

35 Arg Ala Cys Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
35

40 <210> 72
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Agonista trigonal

50 <220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

55 <220>
<221> MISC_CARACTERÍSTICA
<222> (16)..(20)
<223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

60 <400> 72

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

65 Arg Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
20 25 30

ES 2 925 098 T3

```

                Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
                  35

5      <210> 73
      <211> 39
      <212> PRT
      <213> Secuencia Artificial

10     <220>
      <223> Agonista trigonal

      <220>
      <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
      <222> (1)
15     <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

      <220>
      <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
      <222> (2)
20     <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

      <220>
      <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
      <222> (16)..(20)
25     <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

      <400> 73

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

                Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
                  20          25          30

35     Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
          35

40     <210> 74
      <211> 39
      <212> PRT
      <213> Secuencia Artificial

      <220>
      <223> Agonista trigonal

45     <220>
      <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
      <222> (1)
      <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

50     <220>
      <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
      <222> (2)
      <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

55     <220>
      <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
      <222> (16)..(20)
      <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

60     <400> 74

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

65     Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser

```


ES 2 925 098 T3

		20	25	30
		Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser		
		35		
5				
	<210>	75		
	<211>	40		
	<212>	PRT		
	<213>	Secuencia Artificial		
10				
	<220>			
	<223>	Agonista trigonal		
	<220>			
15	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA		
	<222>	(2)		
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)		
	<220>			
20	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA		
	<222>	(16)..(20)		
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo		
	<400>	75		
25				
		Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu		
		1 5 10 15		
		Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser		
30		20 25 30		
		Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys		
		35 40		
35				
	<210>	76		
	<211>	40		
	<212>	PRT		
	<213>	Secuencia Artificial		
40				
	<220>			
	<223>	Agonista trigonal		
	<220>			
45	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA		
	<222>	(2)		
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)		
	<220>			
50	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA		
	<222>	(16)..(20)		
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo		
	<400>	76		
55				
		Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu		
		1 5 10 15		
		Lys Arg Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser		
60		20 25 30		
		Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys		
		35 40		
65				
	<210>	77		
	<211>	40		
	<212>	PRT		

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 5
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 10
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
 15
 <400> 77
 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 20
 Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30
 25
 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40
 <210> 78
 <211> 31
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 35
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 40
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
 45
 <400> 78
 His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 50
 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys
 20 25 30
 <210> 79
 <211> 31
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Agonista trigonal
 60
 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
 65
 <220>

ES 2 925 098 T3

	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(16)..(20)
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
5	<400>	79
		His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
		1 5 10 15
10		Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
		20 25 30
	<210>	80
	<211>	31
15	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
	<220>	
	<223>	Agonista trigonal
20	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(2)
	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
25	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(16)..(20)
	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
30	<400>	80
		His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
		1 5 10 15
35		Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
		20 25 30
	<210>	81
	<211>	30
40	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
	<220>	
	<223>	Agonista trigonal
	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
50	<223>	Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)
	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(2)
55	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)
	<220>	
	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA
	<222>	(16)..(20)
60	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
	<400>	81
		Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
		1 5 10 15
65		

ES 2 925 098 T3

		Lys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asn	Thr	Cys
					20					25					30

5	<210>	82
	<211>	30
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial

10	<220>	
	<223>	Agonista trigonal

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
15	<223>	Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(2)
20	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(16)..(20)
25	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

	<400>	82
--	-------	----

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

		Lys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	Thr	Cys
					20					25					30

35	<210>	83
	<211>	30
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial

40	<220>	
	<223>	Agonista trigonal

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
45	<223>	Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(2)
50	<223>	Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(16)..(20)
55	<223>	los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

	<400>	83
--	-------	----

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

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

65	<210>	84
----	-------	----

<211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Agonista trigonal

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

10

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

15

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

20

<400> 84

25

Xaa	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Glu
1				5					10					15	
Ile	His	Gln	Lys	Asp	Phe	Val	Asp	Trp	Leu	Leu	Ala	Glu	Cys		
		20					25						30		

30

<210> 85
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35

<220>
 <223> Agonista trigonal

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

40

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

45

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

50

<400> 85

55

Xaa	Xaa	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Ile	Ala	Met	Asp	Glu
1				5					10					15	
Ile	His	Gln	Lys	Asp	Phe	Val	Asn	Trp	Leu	Leu	Ala	Gln	Cys		
		20					25						30		

60

<210> 86
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

65

<220>
 <223> Agonista trigonal

5 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

10 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

15 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

20 <400> 86
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys
 20 25 30

25 <210> 87
 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Agonista trigonal

35 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

40 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

45 <220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

50 <400> 87
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Cys
 20 25 30

55 <210> 88
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

60 <220>
 <223> Agonista trigonal

65 <220>

<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

5

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

10

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

15

<400> 88

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

20

Lys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asn	Thr	Lys	Cys
			20					25					30	

<210> 89
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25

<220>
 <223> Agonista trigonal

30

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

35

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

40

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

45

<400> 89

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

50

Lys	Arg	Gln	Lys	Glu	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Leu	Asp	Thr	Lys	Cys
			20					25					30	

55

<210> 90
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

60

<220>
 <223> Agonista trigonal

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

65

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

5

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

10

<400> 90

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 20 25 30

15

<210> 91
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20

<220>
 <223> Agonista trigonal

25

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

30

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

35

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

40

<400> 91

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asp Trp Leu Leu Ala Glu Lys Cys
 20 25 30

45

<210> 92
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

50

<220>
 <223> Agonista trigonal

55

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

60

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

65

<220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
 5
 <400> 92

 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15
 10
 Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 20 25 30

 15
 <210> 93
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 20
 <220>
 <223> Agonista trigonal

 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 25
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 30
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 35
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

 <400> 93
 40
 Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10 15
 Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys
 20 25 30
 45
 <210> 94
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 50
 <220>
 <223> Agonista trigonal

 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 55
 <222> (1)
 <223> Xaa es 4-imidazoacetilo (CA)

 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 60
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 65
 <222> (16)..(20)

<223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

<400> 94

```

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

           Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys
                    20          25          30

10
<210> 95
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15
<220>
<223> Agonista trigonal

20
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

25
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (16)..(20)
<223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

30
<400> 95

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

          Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Cys His His Pro Ser
                    20          25          30

          Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
                    35

40
<210> 96
<211> 39
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45
<220>
<223> Agonista trigonal

50
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (2)
<223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

55
<220>
<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
<222> (16)..(20)
<223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo
<400> 96

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

          Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His Cys Pro Ser
                    20          25          30

65
          Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
                    35

```

<210> 97
 <211> 39
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Agonista trigonal

10

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

15

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

20

<400> 97

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

25

Lys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Cys His Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 35

30

<210> 98
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35

<220>
 <223> Agonista trigonal

40

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

45

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

50

<400> 98

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

55

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

60

<210> 99
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

65

<220>
 <223> Agonista trigonal

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

5

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

10

<400> 99

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

15

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser
 20 25 30

20

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

<210> 100
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25

<220>
 <223> Agonista trigonal

30

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

35

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

40

<400> 100

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

45

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
 35 40

50

<210> 101
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

55

<220>
 <223> Agonista trigonal

60

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

65

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)

<223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

<400> 101

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

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
20 25 30

10 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 102
 15 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 20 <223> Agonista trigonal

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 25 <223> Xaa es ácido aminoisobutírico (Aib)

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (16)..(20)
 30 <223> los aminoácidos en las posiciones 16 y 20 forman un anillo

<400> 102

35 Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu
1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp Gln His Pro Ser
20 25 30

40 Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys
35 40

<210> 103
 45 <211> 30
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 50 <223> Fórmula general 1

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 55 <223> Xaa es His (H), 4-imidazoacetilo (CA) o Tyr (Y)

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 60 <223> Xaa es Gly (G), ácido alfa-metil-glutámico o Aib (ácido aminoisobutírico)

<220>
 <221> MISC_CARACTERÍSTICA
 <222> (3)
 65 <223> Xaa es Glu (E) o Gln (Q)

<220>

	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (7)
	<223> Xaa es Thr (T) o Ile (I)
5	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (10)
	<223> Xaa es Leu (L), Tyr (Y), Lys (K), Cys (C) o Val (V)
10	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (12)
	<223> Xaa es Lys (K), Ser (S) o Ile (I)
15	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (13)
	<223> Xaa es Gln (Q), Tyr (Y), Ala (A) o Cys (C)
20	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (14)
	<223> Xaa es Leu (L), Met (M) o Tyr (Y)
25	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (15)
	<223> Xaa es Cys (C), Asp (D), Glu (E) o Leu (L)
30	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (16)
	<223> Xaa es Gly (G), Glu (E) o Ser (S)
35	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (17)
	<223> Xaa es Gln (Q), Arg (R), Ile (I), Glu (E), Cys (C) o Lys (K)
40	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (18)
	<223> Xaa es Ala (A), Gln (Q), Arg (R) o His (H)
45	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (19)
	<223> Xaa es Ala (A), Gln (Q), Cys (C) o Val (V)
50	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (20)
	<223> Xaa es Lys (K), Gln (Q) o Arg (R)
55	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (21)
	<223> Xaa es Glu (E), Gln (Q), Leu (L), Cys (C) o Asp (D)
60	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (23)
	<223> Xaa es Ile (I) o Val (V)
65	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA

- <222> (24)
 <223> Xaa es Ala (A), Gln (Q), Cys (C), Asn (N), Asp (D) o Glu (E)
- 5 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (27)
 <223> Xaa es Val (V), Leu (L), Lys (K) o Met (M)
- 10 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (28)
 <223> Xaa es Cys (C), Lys (K), Ala (A), Asn (N) o Asp (D)
- 15 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (29)
 <223> Xaa es Cys (C), Gly (G), Gln (Q), Thr (T), Glu (E) o His (H)
- 20 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (30)
 <223> Xaa es Cys (C), Gly (G), Lys (K) o His (H), o está ausente; y Xaa puede unirse además a R1, en donde R1 es Cys (C), GKKNDWKHNIT, m-SSGAPPPS-n, o m-SSGQPPPS-n o está ausente, y en donde m es -Cys-, -Pro- o -Gly-Pro- y n es -Cys-, -Gly-, -Ser-, o -His-Gly-, o está ausente
- 25 <400> 103
- 30 Xaa Xaa Xaa Gly Thr Phe Xaa Ser Asp Xaa Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30
- 35 <210> 104
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
- 40 <220>
 <223> Fórmula general 2
- 45 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (1)
 <223> Xaa es His (H), 4-imidazoacetilo (CA) o Tyr (Y)
- 50 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (2)
 <223> Xaa es Gly (G), ácido alfa-metil-glutámico o Aib (ácido aminoisobutírico)
- 55 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (10)
 <223> Xaa es Tyr (Y) o Cys (C)
- 60 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (13)
 <223> Xaa es Gln (Q), Tyr (Y), Ala (A) o Cys (C)
- 65 <220>
 <221> MISC_CHARACTERÍSTICA
 <222> (14)
 <223> Xaa es Leu (L), Met (M) o Tyr (Y)

	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (15)
5	<223> Xaa es Asp (D), Glu (E) o Leu (L)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (16)
10	<223> Xaa es Gly (G), Glu (E) o Ser (S)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (17)
15	<223> Xaa es Gln (Q), Arg (R), Ile (I), Glu (E), Cys (C) o Lys (K)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (18)
20	<223> Xaa es Ala (A), Gln (Q), Arg (R) o His (H)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (19)
25	<223> Xaa es Ala (A), Gln (Q), Cys (C) o Val (V)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (20)
30	<223> Xaa es Lys (K), Gln (Q) o Arg (R)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (21)
35	<223> Xaa es Glu (E), Gln (Q), Leu (L), Cys (C) o Asp (D)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (23)
40	<223> Xaa es Ile (I) o Val (V)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (24)
45	<223> Xaa es Ala (A), Gln (Q), Cys (C), Asn (N) o Glu (E)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (28)
50	<223> Xaa es Cys (C), Lys (K), Asn (N) o Asp (D)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (29)
55	<223> Xaa es Cys (C), Gly (G), Gln (Q) o His (H)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (30)
60	<223> Xaa es Cys (C), Gly (G), Lys (K) o His (H)
	<220>
	<221> MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222> (31)
65	<223> Xaa es Pro (P) o Cys (C)
	<220>

	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(40)
	<223>	Xaa es Cys (C), o está ausente
5	<400>	104
		Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Xaa Xaa Xaa Xaa
		1 5 10 15
10		Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser
		20 25 30
		Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa
		35 40
15	<210>	105
	<211>	40
	<212>	PRT
	<213>	Secuencia Artificial
20	<220>	
	<223>	Fórmula general 3
25	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(1)
	<223>	Xaa es His (H) o Tyr (Y)
30	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(2)
	<223>	Xaa es ácido alfa-metil-glutámico, o Aib (ácido aminoisobutírico)
35	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(13)
	<223>	Xaa es Tyr (Y), Ala (A) o Cys (C)
40	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(17)
	<223>	Xaa es Arg (R), Cys (C) o Lys (K)
45	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(18)
	<223>	Xaa es Ala (A) o Arg (R)
50	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(19)
	<223>	Xaa es Ala (A) o Cys (C)
55	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(21)
	<223>	Xaa es Glu (E) o Asp (D)
60	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(24)
	<223>	Xaa es Gln (Q) o Asn (N)
65	<220>	
	<221>	MISC_CHARACTERÍSTICA
	<222>	(28)

	<223>	Xaa es Cys (C) o Asp (D)	
	<220>		
5	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA	
	<222>	(29)	
	<223>	Xaa es Cys (C), Gln (Q) o His (H)	
	<220>		
10	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA	
	<222>	(30)	
	<223>	Xaa es Cys (C) o His (H)	
	<220>		
15	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA	
	<222>	(31)	
	<223>	Xaa es Pro (P) o Cys (C)	
	<220>		
20	<221>	MISC_CARACTERÍSTICA	
	<222>	(40)	
	<223>	Xaa es Cys (C) o está ausente	
	<400>	105	
25		Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Xaa Leu Asp Glu	
		1 5 10 15	
		Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Phe Val Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser	
30		20 25 30	
		Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa	
		35 40	
	<210>	106	
35	<211>	11	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
40	<223>	R1	
	<400>	106	
45		Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr	
		1 5 10	
	<210>	107	
	<211>	8	
50	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	R1	
55	<400>	107	
		Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser	
		1 5	
60	<210>	108	
	<211>	8	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia Artificial	
65	<220>		
	<223>	R1	

	<400>	108	
			Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
			1 5
5	<210>	109	
	<211>	9	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia Artificial	
10	<220>		
	<223>	R1	
	<400>	109	
15			Cys Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
			1 5
20	<210>	110	
	<211>	10	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
25	<223>	R1	
	<400>	110	
30			Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
			1 5 10
	<210>	111	
	<211>	11	
	<212>	PRT	
35	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	R1	
40	<400>	111	
			Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys
			1 5 10
45	<210>	112	
	<211>	9	
	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia Artificial	
50	<220>		
	<223>	R1	
	<400>	112	
55			Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
			1 5
	<210>	113	
	<211>	10	
60	<212>	PRT	
	<213>	Secuencia Artificial	
	<220>		
	<223>	R1	
65	<400>	113	

ES 2 925 098 T3

		Pro	Ser	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser	Gly						
		1				5					10						
5	<210>	114															
	<211>	11															
	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
10	<220>																
	<223>	R1															
	<400>	114															
15		Pro	Ser	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser	His	Gly					
		1				5					10						
	<210>	115															
	<211>	10															
	<212>	PRT															
20	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
	<223>	R1															
25	<400>	115															
		Pro	Ser	Ser	Gly	Ala	Pro	Pro	Pro	Ser	Ser						
		1				5					10						
30	<210>	116															
	<211>	9															
	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
35	<220>																
	<223>	R1															
	<400>	116															
40		Pro	Ser	Ser	Gly	Gln	Pro	Pro	Pro	Ser							
		1				5											
	<210>	117															
	<211>	10															
45	<212>	PRT															
	<213>	Secuencia Artificial															
	<220>																
	<223>	R1															
50	<400>	117															
		Pro	Ser	Ser	Gly	Gln	Pro	Pro	Pro	Ser	Cys						
		1				5					10						
55	<210>	118															
	<211>	29															
	<212>	PRT															
	<213>	Homo sapiens															
60	<400>	118															
		His	Ser	Gln	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Tyr	Ser	Lys	Tyr	Leu	Asp	Ser
		1				5					10					15	
65		Arg	Arg	Ala	Gln	Asp	Phe	Val	Gln	Trp	Leu	Met	Asn	Thr			
					20					25							

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un péptido aislado que tiene la función de un agonista triple que puede activar los receptores de glucagón, los receptores del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1) y los receptores del polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP),
en donde el péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOS: 21, 22, 42 y 96.
- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende el péptido de la reivindicación 1.
- 15 3. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento del síndrome metabólico, en donde el síndrome metabólico comprende tolerancia a la glucosa alterada, hipercolesterolemia, dislipidemia, obesidad, diabetes, hipertensión, arterioesclerosis debida a dislipidemia, aterosclerosis, arterioesclerosis o cardiopatía coronaria.