(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0021212
(43) 공개일자 2024년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/22 (2006.01) *A61K 38/26* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01) *C07K 14/575* (2006.01)
C07K 14/605 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 38/22 (2013.01)
A61K 38/2278 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7000556
(22) 출원일자(국제) 2022년06월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년01월05일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/065826
(87) 국제공개번호 WO 2022/258805
국제공개일자 2022년12월15일
(30) 우선권주장
21178712.2 2021년06월10일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
안타그 테라퓨틱스 에이피에스
덴마크, 2200 코펜하겐 엔, 올레 마알로에스 베이 3
(72) 발명자
호바드 스파레-울리히 알렉산더
덴마크, 1366 코펜하겐 케이, 1. 티에이치., 난센스가드 3
로센킬드 메트 마리
덴마크, 2900 헬레럽, 올르 올센스 알레 30
(74) 대리인
특허법인한얼

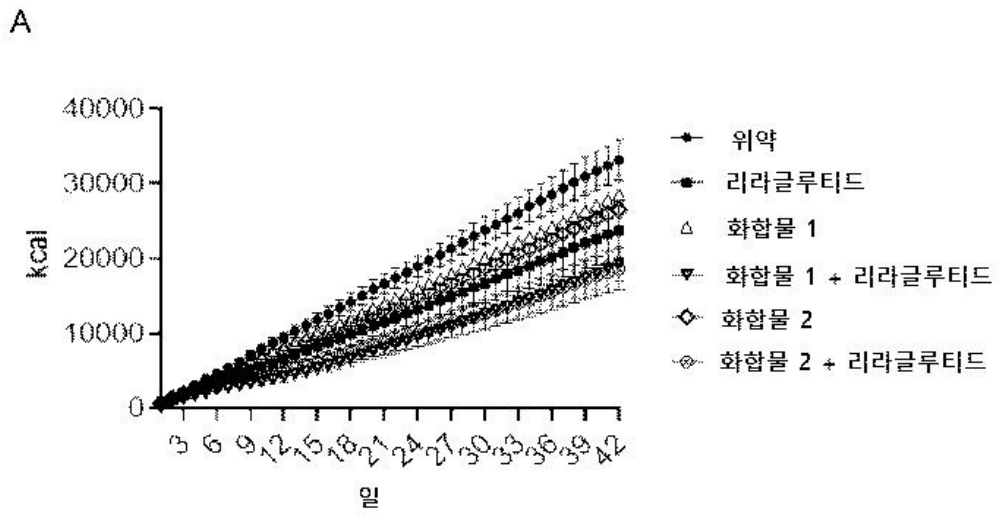
전체 청구항 수 : 총 111 항

(54) 발명의 명칭 **비만 및 비만-관련 장애의 치료**

(57) 요 약

본 발명은 비만 및 비만-관련 장애의 치료에 사용하기 위한, 글루카곤-유사 펩타이드-1(glucagon-like peptide-1; GLP-1) 수용체 효능제, 예를 들면, GLP-1 펩타이드와 함께 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드(glucose-dependent insulinotropic peptide: GIP) 수용체(GIPR) 길항제 GIP 펩타이드, 뿐만 아니라 비만-관련 장애의 서브세트를 치료하기 위한 GIPR 길항제 GIP 펩타이드에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 38/26 (2013.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 3/04 (2018.01)
A61P 3/06 (2018.01)
C07K 14/575 (2013.01)
C07K 14/57563 (2013.01)
C07K 14/605 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

비만(obesity), 비만-관련 장애(obesity-related disorder) 및/또는 이상지질혈증(dyslipidemia)을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 상기 기능성 변이체(functional variant)로 이루어진 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드 수용체(glucose-dependent insulinotropic peptide receptor; GIPR) 길항제 GIP 펩타이드로서, 상기 방법이 글루카곤-유사 펩타이드-1(glucagon-like peptide-1; GLP-1) 수용체 효능제를 공-투여(co-administration)하는 하나 이상의 단계를 포함하는, 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드 수용체(GIPR) 길항제 GIP 펩타이드:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

청구항 2

i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준(fastening blood level), iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 및 viii) 저-밀도 지단백질(low-density lipoprotein: LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드 수용체(GIPR) 길항제 GIP 펩타이드:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 효능제가 GLP-1 펩타이드인, 사용하기 위한, 펩타이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩타이드가 hGLP-1의 프로테아제-저항성 유사체인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩타이드가 엑세나티드(서열 번호: 22), 릭시세나티드(서열 번호: 23), 알비글루티드(서열 번호: 24), 리라글루티드(서열 번호: 25), 타스포글루티드(서열 번호: 26), 둘라글루티드(서열 번호: 27), 세마글루티드(서열 번호: 19), 에프페글레나티드, 엑센딘-4(Ex4; 서열 번호: 22), Ex4(1-30)(서열 번호: 29), Ex4(9-39)(서열 번호: 30), Ex(9-30)(서열 번호: 28), hGLP-1(1-37)(서열 번호: 32), hGLP-1(7-36)(서열 번호: 33), hGLP-1(7-37)(서열 번호: 34), hGLP-1(1-36)(서열 번호: 35), hGLP-1(9-36)(서열 번호: 36), A7-hGLP-1(7-36)(서열 번호: 37) 및 A10-hGLP-1(7-36)(서열 번호: 28), 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩타이드가 hGLP-1(7-37), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 1 또는 2개의 개개 아미노산 치환을 갖고, 임의로 지방산 분자를 포함하는 변이체인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩타이드가 (Arg34)hGLP-1(7-37)(서열 번호: 25) 또는 이의 변이체, 예를 들면, 1개의 아미노산 치환을 가지고, 임의로 지방산 분자를 포함하는 변이체인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, GLP-1 수용체 효능제가 상기(서열 번호: 25)의 26번 위치에서 라이신에 부착된 지방산 분자를 포함하는 (Arg34)hGLP-1(7-37)(서열 번호: 25), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 하나의 아미노산 치환을 갖는 변이체인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩타이드가 26번 위치에서 라이신에 부착된 지방산 분자를 포함하는, (Arg34)hGLP-1(7-37)(서열 번호: 25) 또는 (Aib8)(Arg34)hGLP-1(7-37)(서열 번호: 19)로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩타이드가 리라글루티드 또는 세마글루티드인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩타이드가 세마글루티드인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩타이드가 세마글루티드의 액체 제형인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 펩타이드가 세마글루티드의 조성물의 고체 경구 투여량 형태(solid oral dosage form)인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 효능제가 비-펩타이드 GLP-1 수용체 효능제인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-펩타이드 GLP-1 수용체 효능제가 소 분자(small molecule) GLP-1 수용체 효능제인, 펩타이드.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 소 분자 GLP-1 수용체 효능제가 Boc5, WB4-24, OWL833, TT-OAD2, LY3502970, PF 06882961로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비-펩타이드 GLP-1 수용체 효능제가 GLP-1 수용체 활성화 항체인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 효능제가 이중 또는 삼중 작용 GLP-1 수용체 효능제, 예를 들면, GLP-1/글루카곤 이중 효능제인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 X_1이 E 또는 글루타르산인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 X_2가 L 또는 Nle인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 X_1이 E이고 서열 번호: 1의 X_2가 L인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 X_1이 글루타르산이고 서열 번호: 1의 X_2가 L인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 서열 번호: 1의 X_1이 글루타르산이고 서열 번호: 1의 X_2가 Nle인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체의 아미노산 서열이 3개의 개개 아미노산 치환, 예를 들면, 2개의 개개 아미노산 치환, 예를 들면, 1개의 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 상기 변이체의 아미노산 서열이 서열 번호: 1과는 상이한, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환이 보존적 아미노산 치환인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 변이체의 아미노산 서열이 서열 번호: 1의 4 내지 8, 10 내지 13, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25 내지 39번 위치 중 어느 하나에서 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSAibANleEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 1; GIP(3-30) [D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E],

EGTFISEYSIAibMEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 2; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibMDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 3; GIP(3-30) [A13Aib;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibLDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 4; GIP(3-30) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibNleDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 5; GIP(3-30) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 6; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 7; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIALEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 8; GIP(3-30) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIANleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 9; GIP(3-30) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 10; GIP(3-30)

[D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;N24E]

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 11; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 12; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIALEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 13; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibMEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 14; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibMEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 15; GIP(3-30)[D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAMEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 16; GIP(3-30) [D9E;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibLDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 17; GIP(3-30) [D9E;A13Aib; M14L;H18K;N24E]

XGTFISDYSIAibMDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 18; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);A13Aib;H18K;N24E],

EGTFISEYSIAibMEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 2; GIP(3-30) [D9E,A13Aib;D15E;H18K;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 20; GIP(3-30) [E3석신산(X);D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 21; GIP(3-30) [E3아디프산(X);D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가

i. EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

ii. XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], and

iii. XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 C-말단적으로 카복실화된(-COOH), 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 지방산 분자가 직쇄 지방산 또는 측쇄 지방산인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 지방산 분자가 디아실 지방산 분자인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 화학식 $CH_3(CH_2)_nCO$-의 아실 그룹을 포함하고, 여기서 n이 4 내지 24의 정수인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 $CH_3(CH_2)_6CO$-, $CH_3(CH_2)_8CO$-, $CH_3(CH_2)_{10}CO$-, $CH_3(CH_2)_{12}CO$-, $CH_3(CH_2)_{14}CO$-, $CH_3(CH_2)_{16}CO$-, $CH_3(CH_2)_{18}CO$-, $CH_3(CH_2)_{20}CO$- 및 $CH_3(CH_2)_{22}CO$-로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 아실 그룹을 포함하는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 $CH_3(CH_2)_{10}CO$-(라우릴, C12), $CH_3(CH_2)_{12}CO$-(미리스토일, C14), $CH_3(CH_2)_{14}CO$-(팔미토일, C16), $CH_3(CH_2)_{16}CO$-(스테아릴, C18), $CH_3(CH_2)_{18}CO$-(아라키딜, C20) 및 $CH_3(CH_2)_{20}CO$-(베헤닐, C22)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아실 그룹을 포함하는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 HOOC-$CH_3(CH_2)_{10}CO$-(도데카노일, C12), HOOC-

$CH_3(CH_2)_{12}CO$-(1-테트라데카노일, C14), HOOC-$CH_3(CH_2)_{14}CO$-(헥사데카노일, C16), HOOC-$CH_3(CH_2)_{15}CO$-(15-카복시-펜타데카노일, C17), HOOC-$CH_3(CH_2)_{16}CO$-(옥타데카노일, C18), HOOC-$CH_3(CH_2)_{17}CO$-(17-카복시-헵타데카노일, C19), HOOC-$CH_3(CH_2)_{18}CO$-(에이코사노일, C20), HOOC-$CH_3(CH_2)_{19}CO$-(19-카복시-노나데카노일, C21) 및 HOOC-$CH_3(CH_2)_{20}CO$-(베헤닐, C22)로 이루어진 그룹으로부터 개별적으로 선택된 2개의 아실 그룹을 포함하는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 화학식 COOH$(CH_2)_nCO$-(디카복실산)의 아실 그룹을 포함하고, 여기서 n이 4 내지 24의 정수인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 COOH$(CH_2)_{14}CO$-, COOH$(CH_2)_{16}CO$-, COOH$(CH_2)_{18}CO$- 및 COOH$(CH_2)_{20}CO$-로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아실 그룹을 포함하는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 COOH$(CH_2)_{14}CO$-를 포함하거나 또는 이로 이루어지는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 COOH$(CH_2)_{16}CO$-를 포함하거나 또는 이로 이루어지는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 COOH$(CH_2)_{18}CO$-를 포함하거나 또는 이로 이루어지는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 서열 번호: 1, 또는 서열 번호: 1의 변이체의 18번 위치에서 라이신 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 서열 번호: 1, 또는 서열 번호: 1의 변이체의 18번 위치에서 오르니틴 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지방산 분자가 서열 번호: 1, 또는 서열 번호: 1의 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 링커를 통해 부착된, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 지방산 분자가 서열 번호: 1, 또는 이의 변이체의 아미노산 잔기에, 지방산 분자의 카복실 그룹이 링커의 아미노 그룹과 아미드 결합을 형성하도록 하는 방식으로 링커를 통해 부착되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가:

a. α-아미노산, ɣ-아미노산 또는 ω-아미노산,

b. 석신산, Lys, Glu, Asp로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산,

c. Gly 및 Ser로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산,

d. Ala, Glu, Lys 및 Leu로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산,

e. ɣ-아미노부타노일(ɣ-아미노부티르산), ɣ-Glu(ɣ-글루탐산), β-Asp(β-아스파라길), β-Ala(β-알라닐), 2-아미노이소부티르산(Aib) 및 Gly 중 하나 이상, 및

f. [8-아미노-3,6-디옥소옥탄산]$_n$(AEEAc$_n$)(여기서, n은 1 내지 50의 정수, 예를 들면, 1 내지 4, 1 내지 3 또는 1 내지 2의 정수이다)로 이루어진 그룹으로부터 개별적으로 선택된 하나 이상의 모이어티(moiety)를 포함하는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 ɣ-Glu, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(AEEAc), 또는 이의 조합을 포함하고, 예를 들면, 여기서 상기 링커가 [8-아미노-3,6-디옥사옥탄산]$_n$ (AEEAc)$_n$ (여기서, n은 1 내지 50의 정수, 예를 들면, 1 내지 2, 2 내지 3, 3 내지 4, 4 내지 5, 5 내지 6, 6 내지 7, 7 내지 8, 8 내지 9, 9 내지 10, 10 내지 11, 11 내지 12, 12 내지 13, 13 내지 14, 14 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 45 내지 50의 정수이고, 바람직하게는 여기서 n은 1, 2 또는 3이다)를 포함하거나 또는 이로 이루어지는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커가 ɣ-Glu 및 2개의 AEEAc를 포함하거나 또는 이로 이루어지는, 예를 들면, 여기서 상기 링커가 ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc를 포함하거나 또는 이로 이루어지는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 지방산 분자가 링커를 통해, 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착되고, 여기서 링커 및 지방산 분자의 조합은:

i. 헥사데카노일-ɣ-Glu-

ii. 헥사데카노일-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

iii. 헥사데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-

iv. 헥사데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

v. 헥사데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

vi. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-

vii. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

viii. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-

ix. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

x. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xi. 옥타데카노일-ɣ-Glu-

xii. 옥타데카노일-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

xiii. 옥타데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-

xiv. 옥타데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xv. 옥타데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xvi. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-

xvii. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

xviii. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-

xix. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xx. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xxi. 에이코사노일-ɣ-Glu-

xxii. 에이코사노일-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

xxiii. 에이코사노일-ɣ-Glu-AEEAc-

xxiv. 에이코사노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xxv. 에이코사노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xxvi. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-

xxvii. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

xxviii. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-

xxix. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-, 및

xxx. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 지방산 분자가 링커를 통해, 서열 번호: 1 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착되고, 여기서 링커와 지방산 분자의 조합은 [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 지방산 분자가 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착되고, 여기서 지방산은:

i. [15-카복시 펜타데카노일], 및

ii. [17-카복시-헵타데카노일]로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가:

EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산(diacid)/18K; 서열 번호: 38; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;D15E;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YS**Aib**A**NleE**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 1; GIP(3-30)+Cex(31-39)

[D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YSI**Aib**M**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 2; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**Aib**MDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 3; GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**Aib**L**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 4; GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**Aib**L**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 4; GIP(3-30)+Cex(31-39)

[A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 5; GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 5; GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 7; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 7; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 8; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSIA**Nle**E**K**I**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 9; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21EN24E],

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-OH-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 13; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFIS**E**YSI**Aib**M**E**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 14; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**Aib**M**E**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 15; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSIA**M**E**K**I**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 16; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 17; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib; M14L;H18K;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISDYSI**Aib**MDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 18; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);A13Aib;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YSI**Aib**M**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 2; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 8; GIP(3-30)+Cex(31-39)

[D9E;M14L;D15E;H18K;N24E],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-(GGGS-C16-이산/18K); 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-(ALEA-C16-이산/18K); 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 10; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;N24E],

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K); 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-(Aib-C16-이산/18K); 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-(KAAAEKAAAEKAAAE-C16-이산/18K); 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 20; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3석신산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 21; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3아디프산(X);D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는

1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가:

i. EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

ii. XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

iii. XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가: EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가: XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가:

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E; H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제가 매일 적어도 1회, 예를 들면, 1일 1회, 예를 들면, 격일마다 1회, 예를 들면, 3일마다 1회, 예를 들면, 4일마다 1회, 예를 들면, 5일마다 1회, 예를 들면, 6일마다 1회, 예를 들면, 매주 1회, 예를 들면, 2주마다 1회, 예를 들면, 1개월마다 1회 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 1일 1회 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 매일 1회 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 매주 1회 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 약 15 nmol/kg, 예를 들면, 약 20 nmol/kg, 예를 들면, 약 25 nmol/kg, 예를 들면, 약 30 nmol/kg, 예를 들면, 약 35 nmol/kg, 예를 들면, 약 40 nmol/kg, 예를 들면, 약 45 nmol/kg, 예를 들면, 약 50 nmol/kg, 예를 들면, 약 55 nmol/kg, 예를 들면, 약 60 nmol/kg, 예를 들면, 약 65 nmol/kg, 예를 들면, 약 70 nmol/kg, 예를 들면, 약 75 nmol/kg, 예를 들면, 약 80 nmol/kg, 예를 들면, 약 85 nmol/kg, 예를 들면, 약 90 nmol/kg, 예를 들면, 약 95 nmol/kg, 예를 들면, 약 100 nmol/kg, 예를 들면, 약 110 nmol/kg, 예를 들면, 약 120 nmol/kg, 예를 들면, 약 125 nmol/kg, 예를 들면, 약 150 nmol/kg, 예를 들면, 약 175 nmol/kg, 예를 들면, 약 200 nmol/kg, 예를 들면, 약 250 nmol/kg, 예를 들면, 약 300 nmol/kg, 예를 들면, 약 350 nmol/kg, 예를 들면, 약 400 nmol/kg, 예를 들면, 약 450 nmol/kg, 예를 들면, 약 500 nmol/kg, 예를 들면, 약 550 nmol/kg, 예를 들면, 약 600 nmol/kg, 예를 들면, 약 650 nmol/kg, 예를 들면, 약 700 nmol/kg, 예를 들면, 약 750 nmol/kg, 예를 들면, 약 800 nmol/kg, 예를 들면, 약 850 nmol/kg, 예를 들면, 약 900 nmol/kg, 예를 들면, 약 950 nmol/kg, 예를 들면, 약 1000 nmol/kg, 예를 들면, 약 1050 nmol/kg, 예를 들면, 약 1100 nmol/kg, 예를 들면, 약 1150 nmol/kg, 예를 들면, 약 1200 nmol/kg, 예를 들면, 약 1250 nmol/kg, 예를 들면, 약 1300 nmol/kg, 예를 들면, 약 1350 nmol/kg, 예를 들면, 약 1400 nmol/kg, 예를 들면, 약 1450 nmol/kg, 예를 들면, 약 1500 nmol/kg, 예를 들면, 약 2000 nmol/kg, 예를 들면, 약 2500 nmol/kg의 투여량에서 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 효능제가 매일 1회 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 효능제가 매주 1회 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GLP-1 수용체 효능제가 약 5 μg/kg, 예를 들면, 약 10 μg/kg, 예를 들면, 약 15 μg/kg, 예를 들면, 약 20 μg/kg, 예를 들면, 약 25 μg/kg, 예를 들면, 약 30 μ

g/kg, 예를 들면, 약 40 μg/kg, 예를 들면, 약 50 μg/kg, 예를 들면, 약 75 μg/kg, 예를 들면, 약 100 μg/kg, 예를 들면, 약 200 μg/kg, 예를 들면, 약 300 μg/kg, 예를 들면, 약 400 μg/kg, 예를 들면, 약 500 μg/kg, 예를 들면, 약 600 μg/kg, 예를 들면, 약 700 μg/kg, 예를 들면, 약 800 μg/kg, 예를 들면, 약 900 μg/kg, 예를 들면, 약 1 mg/kg, 예를 들면, 약 5 mg/kg, 예를 들면, 약 10 mg/kg, 예를 들면, 약 25 mg/kg, 예를 들면, 약 50 mg/kg, 예를 들면, 약 100 mg/kg의 투여량에서 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제가 전신계로 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제가 주입에 의해 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제가 주사에 의해 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제가 비경구적으로, 예를 들면, 피하, 근육내, 척수강내, 뇌내, 정맥내 및 피내 투여로 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 68

제1항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제가 피하로 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 69

GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제를 별개로 또는 함께 포함하는 조성물, 또는 이를 포함하는 부분의 키트(kit of parts)로서,

여기서 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는

서열 번호: 1의 아미노산 서열 또는 이의 기능성 변이체로 이루어지고:

3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
X_1	G	T	F	I	S	E	Y	S	I	Aib	X_2	E	K

17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
I	K	Q	Q	E	F	V	E	W	L	L	A	Q	K	P

32	33	34	35	36	37	38	39
S	S	G	A	P	P	P	S

(서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함하는, 조성물 또는 부분의 키트.

청구항 70

제69항에 있어서, 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 조성물 또는 부분의 키트.

청구항 71

제69항에 있어서, i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 조성물 또는 부분의 키트.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제를 공-투여하는 하나 이상의 단계; 및/또는 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제를 투여하는 하나 이상의 단계를 포함하는, 조성물 또는 부분의 키트.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만-관련 장애가 BMI가 >18인 개체에서 발생하는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만-관련 장애가 BMI가 18 내지 25인 개체에서 발생하는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 75

제1항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만-관련 장애가 BMI가 >25인 개체에서 발생하는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 76

제1항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만-관련 장애가 BMI가 30 내지 <35인 개체에서 발생하는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 77

제1항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만-관련 장애가 BMI가 35 내지 <40인 개체에서 발생하는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 78

제1항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만-관련 장애가 BMI가 >40인 개체에서 발생하는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 79

제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만이 BMI가 >25이고 하나 이상의 비만-관련 장애를 갖는 개체로 정의되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 80

제1항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만이 BMI가 30 내지 <35인 개체로서 정의되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 81

제1항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만이 BMI가 35 내지 <40인 개체로서 정의되는, 사용하기 위

한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 82

제1항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만이 BMI가 >40인 개체로서 정의되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만-관련 장애가 폭식증(binge eating)인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 84

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만-관련 장애가 심장 질환(heart disease), 뇌졸중(stroke), 고혈압(high blood pressure), 고 혈액 콜레스테롤(high blood cholesterol), 고 혈액 저-밀도 지단백질(high blood low-density lipoprotein; LDL) 콜레스테롤, 고 혈액 트리글리세리드(high blood triglyceride), 이상지질혈증, 담낭 질환(gallbladder disease) 및 담석증(gallstone), NAFLD(비-알코올성 지방 간 질환(non-alcoholic fatty liver disease)) 및 NASH(비-알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)), 골관절염(osteoarthritis), 통풍(gout), 호흡 문제(breathing problem), 예를 들면, 수면 무호흡증(sleep apnea) 및 천식(asthma), 인슐린 저항성(insulin resistance) 및 진성 당뇨병(diabetes mellitus)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 85

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비만-관련 장애가 제II형 진성 당뇨병인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 86

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 비만-관련 장애가 이상지질혈증인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 87

제1항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 상기 GLP-1 수용체 효능제가 동일한 조성물 또는 약제학적 제형 속에 함께 함유되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 88

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 상기 GLP-1 수용체 효능제가 별개의 조성물 또는 약제학적 조성물 속에 각각 함유되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 89

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 상기 GLP-1 수용체 효능제가 별개로, 동시에, 또는 순차적으로 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 90

제1항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 상기 GLP-1 수용체 효능제가 별개로 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 91

제1항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 상기 GLP-1 수용체 효능제가 동시에 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 92

제1항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 상기 GLP-1 수용체 효능제가 순차적으로 투여되는, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 93

제1항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 상기 GLP-1 수용체 효능제가 제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 명시된 바와 같은, 제1항 내지 제69항 및 제73항 내지 제92항 중 어느 한 항에 따른 펩타이드 또는 조성물, 또는 제69항 내지 제72항 중 어느 한 항에 따른 조성물 또는 키트.

청구항 94

제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가 EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 6; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 11; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 12; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 (Arg34)hGLP-1(7-37) (서열 번호: 25), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 하나의 개개 아미노산 치환, 및 임의로 지방산 분자를 포함하는 변이체인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 95

제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 6; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 11; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 12; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 상기 서열 번호: 25의 26번 위치에서 라이신에 부착된 지방산 분자를 포함하는 (Arg34)hGLP-1(7-37) (서열 번호: 25), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 하나의 개개 아미노산 치환을 가진 변이체인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 96

제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 6; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 11; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 12; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제가 리라글루티드 또는 세마글루티드인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 6; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 11; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 12; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제가 세마글루티드인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

및

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 (Arg34)hGLP-1(7-37) (서열 번호: 25), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 하나의 개개 아미노산 치환을 갖고, 임의로 지방산 분자를 포함하는 변이체인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 99

제1항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

및

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 (Arg34)hGLP-1(7-37) (서열 번호: 25)의 26번 위치에서 라이신에 부착된 지방산 분자를 포함하는 (Arg34)hGLP-1(7-37) (서열 번호: 25)인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 100

제1항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

및

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-

39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 리라글루티드 또는 세마글루티드인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

및

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 세마글루티드인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 102

제1항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E]이고,

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 세마글루티드인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 103

제1항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이고,

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 세마글루티드인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 104

제1항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 GIP 펩타이드가:

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제가 세마글루티드인, 사용하기 위한 펩타이드 또는 조성물.

청구항 105

i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 아미노산 서열 서열 번호: 1 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드:

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 – G – T – F – I – S – E – Y – S – I – Aib – X_2 – E – K –

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I – K – Q – Q – E – F – V – E – W – L – L – A – Q – K – P

32 33 34 35 36 37 38 39

S – S – G – A – P – P – P – S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

청구항 106

비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드 수용체(GIPR) 길항제 GIP 펩타이드:

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 – G – T – F – I – S – E – Y – S – I – Aib – X_2 – E – K –

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I – K – Q – Q – E – F – V – E – W – L – L – A – Q – K – P

32 33 34 35 36 37 38 39

S – S – G – A – P – P – P – S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

청구항 107

제105항 또는 제106항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가:

i. EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

ii. XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

iii. XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루

타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 108

제105항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E]인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 109

제105항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E]인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 110

제105항 내지 제109 중 어느 한 항에 있어서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E]인, 사용하기 위한 펩타이드.

청구항 111

제105항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법이 GLP-1 수용체 효능제를 공-투여하는 하나 이상의 단계를 포함하는, 사용하기 위한 펩타이드.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 비만(obesity) 및 비만-관련 장애(obesity-related disorder)의 치료에 사용하기 위한, 글루카곤-유사 펩타이드-1(glucagon-like peptide-1; GLP-1) 효능제(agonist), 예를 들면, GLP-1 펩타이드, 뿐만 아니라 비만-관련 장애의 서브세트(subset)의 치료를 위한 GIPR 길항제(antagonist) GIP 펩타이드와 함께 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드(glucose-dependent insulinotropic peptide: GIP) 수용체(GIPR) 길항제 GIP 펩타이드에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 위장 펩타이드 및 아디포킨(adipokine)은 전-신체 에너지 항상성(whole-body energy homeostasis)을 제어하는데 포함된 중요한 신호전달 분자(signalling molecule)이다. 이러한 순환 호르몬은 다양한 생물학적 반응, 예를 들면, 굶주림, 포만감 및 글루코스 흡수를 조절한다. 이러한 호르몬이 또한 골 물질대사를 조절한다는 생체내(in vivo) 실험이 확립되었지만, 이러한 호르몬과 골 질량 사이의 관련성이 사람 임상 연구에서 관찰되어 왔다.

[0003] 인크레틴(incretin)은 식품 섭취에 대한 반응 시 탄수화물 물질대사를 조절하는데 도움을 주는 위장 호르몬이다. 2개의 주요 인크레틴은 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드(GIP) 및 글루카곤-유사 펩타이드(glucagon-like peptide-1; GLP-1)이고, 이들 둘 다는 장 상피 세포에 의해 분비된다. 장 글루카곤-유사 펩타이드-2(GLP-2)는 영양분 소화 시 GLP-1과 함께 동시-분비된다.

[0004] 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드(GIP)는 식사 후 위의 K 세포로부터 분비된 호르몬이다[1]. 이의 자매 호르몬 글루카곤-유사 펩타이드 1(GLP-1)과 유사하게, GIP는 강력한 인슐린 분비촉진제(insulin secretagogue)이다[2]. GLP-1의 글루카곤평형 효과(glucagonostatic effect)와는 대조적으로[3,4], GIP는 특정 상황 하에 글루카곤-방출 특성을 나타내는 것으로 밝혀졌다([3,5-13]). GIP의 생물학을 이해하는데 있어서의 관심은 설치류(rodent) GIPR(GIP 수용체)와 지방과다증(adiposity) 사이의 관련성에 의해 강화되었다[14-21]. 사람에서, 거의 명확하지는

않지만, 지방 조직에서 GIPR 발현[22], 고 BMI와 증가된 GIP 수준 사이의 관련성[22,23], 고 인슐린 및 고 글루코스 상태에서 GIP 투여 후 증가된 지방 조직 혈류 및 TAG(트리아실글리세롤) 침착[24], 식이요법 중인 비만 어린이에서 관찰된 감소된 기저(basal) 및 식후(postprandial) GIP 수준[25], 및 고 지방 식이 중인 건강한 청년 남성에서 관찰된 증가된 절식 GIP 수준[26]의 입증으로 지방 물질대사에서 GIP의 역활에 대한 증거가 또한 존재한다. 따라서, 항-비만제로서의 잠재능은 강력한 GIPR 길항제의 개발을 위한 추가의 관심을 끌어왔다.

[0005] 강력한 GIRP 길항제 GIP 펩타이드의 실시예는 제PCT/EP2020/084487호에 개시되어 있다.

[0006] GLP-1은 프로글루카곤 유전자로부터 유래된 31개-아미노산 펩타이드이다. 이는 장 L-세포에 의해 분비되고 식품 섭취에 대한 반응시 방출되어 췌장 β-세포로부터 인슐린 분비를 유도한다. 인크레틴 효과(incretin effect) 외에, GLP-1은 또한 글루카곤 분비를 감소시키고, 위 공복(gastric emptying)을 지연시키고 칼로리 섭취를 감소시킨다. GLP-1은 제B 부류 G-단백질-커플링된 수용체에 속하는, GLP-1 수용체의 활성화에 의해 이의 효과를 발휘한다. GLP-1의 기능은 DPP-IV 효소에 의한 신속한 분해에 의해 제한되어, 대략 2분의 반감기를 생성한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 최근에, 장기-지속되는 GLP-1 수용체 효능제, 예를 들면, 리라글루티드, 둘라글루티드 및 세마글루티드가 개발되었고 임상에서 사용되어 제2형 당뇨병을 지닌 환자에서 혈장 조절을 증진시켜 왔다. 더욱이, GLP-1 수용체 효능제는 환자에서 체중 감소 뿐만 아니라 혈압 및 혈장 콜레스테롤 수준에서의 감소를 촉진시킨다.

[0008] 문헌: Irwin et al. 2009(Diabetes Obes Metab 2009 Jun;11(6):603-10)은 GLP-1 효능제(d-Ala8)GLP-1 또는 GIPR 길항제 GIP 펩타이드(Pro3)GIP의 매일 복강내 주사가 혈당증 제어(glycaemic control)를 회복시켰고 마우스에서 고-지방 대조군과 비교하여 글루코스 내성을 유의적을 증진시켰음을 기재하고 있다. 그러나, 식품 섭취 및 체중은 영향받지 않았다. 더욱이, 문헌: Irwin et al. 2009은 또한 GLP-1 효능제(d-Ala8)GLP-1 및 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 (Pro3)GIP로 이루어진 조합 치료요법이 치료 단독보다 이점을 거의 가지지 않는 것으로 여겨지고, 2개의 화합물이 함께 투여된 경우 체중 및 식품 섭취가 영향받지 않았음을 개시하고 있다.

[0009] 문헌: West et al. 2021 (PLOS One 2021 Mar 31;16(3))은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드, GIPA-1: 마우스 GIP(3-30)NH_2, 또는 GIPA-2(NαAc-K10[γEγE-C16]-Arg18-hGIP(5-42)를, 단독으로 또는 GLP-1 효능제 리라글루티드와 함께 지방 식이인 마우스, 또는 마른 마우스(lean mouse)에게 투여하는 것을 개시하고 있다. GIPA-2는 마우스에서 GIPA-1보다 더 강력한 길항제인 것으로 밝혀졌고, 글루코스 자극된 인슐린 분비를 억제하였다. 그러나, GIPA-1 또는 GIPA-2 단독의 만성 투여는 비히클 대조군과 비교하여 절대 체중 또는 누적된 식품 섭취에 있어 효과가 없다. 예측된 바와 같이, 리라글루티드는 체중 및 식품 섭취를 감소시키지만, 이러한 매개변수에서 GIPR 길항제 중 어느 것과 리라글루티드의 조합에 의한 부가 효과가 관찰되지 않았다.

과제의 해결 수단

[0010] **요약**

[0011] 본 발명자는 놀랍게도 고 용해도, 물리적 안정성 및/또는 보다 우수한 길항 특성을 갖는, 아미노산 치환 D9E, A13Aib, D15E, H18K, D21E 및/또는 N24E 및 C-말단 연장을 포함하는 천연의 hGIP(3-30)으로부터 유래된 아실화된 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 단독으로 및 특히, GLP-1 수용체 효능제 리라글루티드와 함께 사용된 경우, 비만의 원숭이 모델에서, 체중을 감소시키고, 식품 섭취를 감소시키고, 글루코스의 절식 혈액 수준(fastening blood level)을 감소시키고, 인슐린의 절식 혈액 수준을 감소시키고, 인슐린 내성을 감소시키고 인슐린 민감성을 증진시키고, 트리글리세라이드의 절식 혈액 수준을 감소시키고 콜레스테롤의 절식 혈액 수준을 감소시키는데 효과적임을 발견하였다. 이는 이러한 조심스럽게 최적화된 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 특히 비만 및 비만-관련 장애, 예를 들면, 이상지질혈증을 치료하는데 있어서 GLP-1 수용체 효능제 와 함께 투여되는 경우 특히 효과적임을 암시한다.

[0012] 본원에 나타낸 생체 내 데이타는 본원에 개시된 치료요법, 예를 들면, 조합 치료요법이 단일 치료요법 중 어느 것과 비교하여 증진된 체중 감소, 식품 섭취의 증진된 감소, 글루코스의 절식 혈액 수준의 증진된 감소, 인슐린 내성의 증진된 감소, 트리글리세리드의 절식 혈액 수준의 증진된 감소, 콜레스테롤의 절식 혈액 수준의 증진된

감소 및 저-밀도 지단백질(low-density lipoprotein; LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준의 증진된 감소를 야기하고, 이러한 매개변수에서 적어도 명확한 부가 효과가 존재함을 입증한다.

[0013] 따라서, 본 개시내용의 일 양태는 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1, 또는 이의 기능성 변이체(functional variant)의 아미노산 서열로 이루어진 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드 수용체(glucose-dependent insulinotropic peptide receptor; GIPR) 길항제 GIP 펩타이드를 제공하고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

[0014]

[0015] 여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

[0016] 여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

[0017] 여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

[0018] 여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 상기 이의 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함하고, 상기 방법은 글루카곤-유사 펩타이드-1(glucagon-like peptide-1; GLP-1) 수용체 효능제를 공-투여(co-administration)하는 하나 이상의 단계를 포함한다.

[0019] 다른 양태에서, 본 개시내용은 i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 본원에 개시된 바와 같은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드를 제공하고, 상기 방법은 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 수용체 효능제를 공-투여하는 하나 이상의 단계를 포함한다.

[0020] 다른 양태에서, 본 개시내용은 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 본원에 개시된 바와 같은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드를 제공하고, 상기 방법은 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 수용체 효능제를 공-투여하는 하나 이상의 단계를 포함한다.

[0021] 본 개시내용의 추가의 양태는 별개로 또는 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제와 함께 포함하는 조성물을 제공하고,

[0022] 여기서 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 아미노산 서열 서열 번호: 1 또는 이의 기능적 변이체로 이루어지고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

[0023]

[0024] 여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

[0025] 여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

[0026] 여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

[0027] 여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

[0028] 본 개시내용의 추가의 양태는 본원에 정의된 바와 같은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 본원에 정의된 바와 같은 GLP-1 수용체 효능제를 포함하는 부분의 키트(kit of parts)를 제공한다.

[0029] 일 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제를 별개로 또는 함께 포함하는, 상기 조성물, 또는 부분의 키트는 비만, 비만-관련 장애 및 이상지질혈증 중 하나 이상을 치료하는 방법에서 사용하기 위한; 및/또는 i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한 것이다.

[0030] 더욱이, 본 발명자는 본 개시내용의 최적화된 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 체중 감소 및 비만에서 관찰된 효과와는 독립적으로 발생하는, 인슐린의 절식 혈액 수준의 감소, 인슐린 내성의 감소 및 인슐린 민감성의 증진, 트리글리세리드의 절식 혈액 수준의 감소 및 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준의 감소를 포함하는 다수의 매개변수를 증진시키는데 특히 효과적이다. 이는 본 개시내용의 최적화된 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 식품 섭취 및 체중의 감소를 통해 직접적으로 뿐만 아니라 간접적으로 인슐린 민감성 및 혈액 지질에서 이중 효과를 가짐을 입증한다.

[0031] 따라서, 본 개시내용의 일 양태는 i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 아미노산 서열 서열 번호: 1의 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드에 관한 것이고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

[0032]

[0033] 여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

[0034] 여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

[0035] 여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 이중 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과 상이하고,

[0036] 여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

[0037] 본 개시내용의 다른 양태는 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드에 관한 것이고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

[0038]

[0039] 여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

[0040] 여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

[0041] 여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과 상이하고,

[0042] 여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1: *단독 및 GLP-1R 효능제 리라글루티드와 조합된 GIPR 길항제는 HFL 유도된 비만 수컷 시노몰구스 원숭이(Cynomolgus monkey)에서 에너지 흡수 및 체중을 현저히 감소시키고, 인슐린 내성 및 혈액 지질 프로파일을 증진시킨다.* 시노몰구스 *원숭이*(마카카 파스시쿨라리스(Macaca fascicularis))를 아침 9:00 내지 10:00시에 50g의 KBI 독자 표준 원숭이 제형(KBI proprietary standard monkey formula)으로 이루어진 HFD, 오후 14:00 내지 15:00에 150 g의 사과, 및 저녁 16:00 내지 17:00에 100g의 KBI 독자 HFD를 공급하였다. 물은 자유로이(ad libitum) 제공하였다. 원숭이를 42일 동안 비히클(vehicle)(위약), 리라글루티드(7일에 걸쳐 0.03 mg/kg까지의 용량 증가 요법으로, 1일 1회 피하 주사), 화합물 1(540 nmol/kg, 1일 1회 피하 주사), 리라글루티드와 조합된 화합물 1(동일한 투여 및 빈도), 및 화합물 2(처음 3일 동안 1440 nmol/kg 및 나머지 39 연구일 동안 540 nmol/kg, 1일 1회 피하 주사), 또는 리라글루티드와 조합된 화합물 2(동일한 투여량 및 빈도)로 처리하였다. A) 누적 에너지 섭취. B) 체중의 변화 퍼센트. C) 인슐린 내성에 대한 항상성 모델 평가(Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance). D) 절식 트리글리세리드. E) 절식 저-밀도 지단백질 콜레스테롤. F) 기준선(baseline)으로부터 절식 저-밀도 지단백질 콜레스테롤에서의 변화. 값은 평균 ± SEM, 그룹 당 n = 9 내지 10마리로 나타낸다.

정의

본 맥락에서 용어 "효능제"는 수용체로부터 하부 신호전달 캐스케이드(cascade)에 결합하여 이를 활성화시킬 수 있는 펩타이드, 또는 이의 유사체를 지칭한다를 지칭한다.

본 맥락에서 용어 "길항제"는 수용체에 결합하고 이의 효능제-매개된 반응을 차단 또는 감소시킬 수 있는, 본원에 정의된 바와 같은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드를 지칭한다. 길항제는 일반적으로 수용체에 대한 결합시 자체적으로 생물학적 반응을 유발하지 않는다. 길항제는 이의 동계 수용체(cognate receptor)에 대해 친화성을 가지지만 효능이 없고, 이의 수용체에 대한 길항제의 결합은 효능제의 기능을 억제하거나 수용체에서 효능제를 역전시킬 것이다. 길항제는 수용체 상의 활성 부위(오르토스테릭 부위(orthosteric site) 또는 알로스테릭 부위(allosteric site)에 결합함으로써 이의 효과를 매개하거나, 또는 수용체의 활성의 생물학적 조절에 일반적으로 포함되지 않은 유일한 결합 부위에서 상호작용할 수 있다. 길항제 활성은 길항제-수용체 복합체의 지속성(longevity)의 가역적으로 또는 비가역적으로 의존할 수 있고, 이는 궁극적으로 길항제-수용체 결합의 특성에 의존한다. 약물 길항제의 대부분은 전형적으로 수용체 상의 구조적으로 정의된 결합 부위에서 내인성 리간드 또는 기질과 경쟁함으로써 이의 잠재능을 달성한다. 길항제는 경쟁적인, 비-경쟁적인(non-competitive), 경쟁불가능한(uncompetitive), 사일런트(silent) 길항제, 부분적인 효능제 또는 역 효능제(inverse agonist)이다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "글루코스-의존성 인슐린분비성 폴리펩타이드(GIP) 수용체 (GIPR) 길항제"는 GIPR에 결합하여 이의 효능제-매개된 반응을 차단 또는 감소시킬 수 있는 화합물, 예를 들면, 펩타이드를 지칭

한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "GLP-1 수용체 효능제"는 GLP-1R에 결합하여 이의 효능제-매개된 반응을 활성화 또는 향상시킬 수 있는 화합물, 예를 들면, 펩타이드 또는 소 분자 약물을 지칭한다.

용어 "개체(individual)"는 척추동물, 특히 포유동물 종의 구성원, 바람직하게는 영장류, 예를 들면, 사람을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 '대상체(subject)' 및 '개체(individual)'는 상호교환적으로 사용될 수 있다.

"아미노산 잔기"는 펩타이드 결합 또는 펩타이드 결합과는 상이한 결합에 의해 연결된 천연 또는 비-천연 아미노산 잔기일 수 있다. 아미노산 잔기는 D-구조 또는 L-구조일 수 있다. 아미노산 잔기는 탄소 원자, 또는 탄소 원자의 쇄를 포함하는 중심 부분에 의해 분리된 아미노 말단 부분(NH_2) 및 카복시 말단 부분(COOH)을 포함하고, 이들 중 적어도 하나는 적어도 하나의 측쇄 및 작용 그룹을 포함한다. NH_2는 아미노산 또는 펩타이드의 아미노 말단에 존재하는 아미노 그룹을 지칭하고, COOH는 아미노산 또는 펩타이드의 카복시 말단 끝에 존재하는 카복시 그룹을 지칭한다. 일반적인 용어 아미노산은 천연 및 비-천연 아미노산 둘 다를 포함한다. 문헌: J. Biol. Chem., 243:3552-59 (1969)에 나열되고 37 C.F.R., section 1.822(b)(2)에 채택된 바와 같은 표준 명명법의 천연 아미노산은 본원에 나열된 아미노산의 그룹에 속한다: Y,G,F,M,A,S,I,L,T,V,P,K,H,Q,E,W,R,D,N 및 C. 비-천연 아미노산은 바로 위에 나열되지 않은 것이다. 또한, 비-천연 아미노산 잔기는 변형된 아미노산 잔기, L-아미노산 잔기, 및 D-아미노산 잔기의 입체이성체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

"등가의 아미노산 잔기"는 폴리펩타이드의 구조 및/또는 기능성을 실질적으로 변경시키지 않고 폴리펩타이드 내에 다른 아미노산 잔기를 위치시킬 수 있는 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, 등가의 아미노산은 유사한 특성, 예를 들면, 측쇄의 대형크기(bulkiness), 측쇄 양극성(극성 또는 비-극성), 소수성(소수성 또는 친수성), pH(산성, 중성 또는 염기성) 및 탄소 분자의 측쇄 구조화(방향족/지방족)을 갖는다. 따라서, "등가의 아미노산 잔기"는 "보존된 아미노산 치환"으로 고려될 수 있고, 이는 이의 측쇄가 유사한 생화학적 특성을 가지고 따라서 펩타이드의 기능에 영향을 미치지 않는 아미노산의 치환이다.

일반적인 아미노산 중에서, 예를 들면, "보존적 아미노산 치환"은 또한 다음의 그룹 각각 내 아미노산 중에서의 치환으로 나열될 수 있다: (1) 글리신, 알라닌, 발린, 루이신, 및 이소루이신, (2) 페닐알라닌, 타이로신, 및 트립토판, (3) 세린 및 트레오닌, (4) 아스파르테이트 및 글루타메이트, (5) 글루타민 및 아스파라긴, 및 (6) 라이신, 아르기닌 및 히스티딘.

본원에 적용된 바와 같은 용어 "등가의 아미노산 치환"의 의미 내에서, 하나의 아미노산은 일 구현예에서, 하기 본원에 나타낸 아미노산 그룹 내 다른 것에 대신하여 치환될 수 있다:

i) 극성 측쇄를 갖는 아미노산(Asp, Glu, Lys, Arg, His, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr, 및 Cys,)

ii) 비-극성 측쇄를 갖는 아미노산(Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Pro, 및 Met)

iii) 지방족 측쇄를 갖는 아미노산(Gly, Ala Val, Leu, Ile)

iv) 사이클릭 측쇄를 갖는 아미노산(Phe, Tyr, Trp, His, Pro)

v) 방향족 측쇄를 갖는 아미노산(Phe, Tyr, Trp)

vi) 산성 측쇄를 갖는 아미노산(Asp, Glu)

vii) 염기성 측쇄를 갖는 아미노산(Lys, Arg, His)

viii) 아미드 측쇄를 갖는 아미노산(Asn, Gln)

ix) 하이드록시 측쇄를 갖는 아미노산(Ser, Thr, Tyr)

x) 황-함유 측쇄를 갖는 아미노산(Cys, Met),

xi) 중성의, 약한 소수성 아미노산(Pro, Ala, Gly, Ser, Thr)

xii) 친수성의, 산성 아미노산(Gln, Asn, Glu, Asp), 및

xiii) 소수성 아미노산(Leu, Ile, Val).

또한, 본 개시내용의 세린 잔기는 Gln, Asn 및 Thr(극성의 하전되지 않은 측쇄를 지닌 모든 아미노산)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산으로 치환될 수 있고; 이와는 독립적으로, 글리신 잔기(Gly)는 Ala, Val, Leu,

및 Ile로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산으로 치환되고; 이와는 독립적으로, 아르기닌 잔기(Arg)는 Lys 및 His(모두 양으로 하전된 측쇄를 갖는다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산으로 치환되고; 이와는 독립적으로, 라이신 잔기(Lys)는 Arg 및 His로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산으로 치환될 수 있고; 이와는 독립적으로, 메티오닌 잔기(Met)는 Leu, Pro, Ile, Val, Phe, Tyr 및 Trp(모두 소수성 측쇄를 갖는다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산으로 치환될 수 있고; 이와는 독립적으로, 글루타민 잔기(Gln)는 Asp, Glu, 및 Asn으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산을 치환될 수 있고; 이와는 독립적으로, 알라닌 잔기(Ala)는Gly, Val, Leu, 및 Ile로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산으로 치환될 수 있다.

L 또는 D 형태(광학 이성체)가 명시되지 않은 경우, 문제의 아미노산은 천연 L 형태(참고: Pure & Appl. Chem. Vol. (56(5) pp 595-624 (1984) 또는 D 형태를 가져서, 형성된 펩타이드가 L 형태, D 형태, 또는 혼합된 L 형태 및 D 형태의 순서의 아미노산으로 구성될 수 있음이 이해되어야 한다.

본원에 사용된 바와 같은, 글루탐산(Glu) 모사체(mimetic)는 3개의 탄소 원자에 의해 분리된 2개의 카복시 작용 그룹을 지닌 모이어티(moiety)이다. 예는 베타-Glu, 감마-Glu 또는 글루타르산이다. 글루타르산은 또한 펜탄디오산으로 공지되어 있다.

펩타이드의 "기능성 변이체"는 이것이 이의 기능성 변이체인 펩타이드와 필수적으로 동일한 기능을 수행할 수 있는 펩타이드이다. 특히, 기능성 변이체는 필수적으로 동일한 분자, 예를 들면, 수용체에 결합할수 있거나, 또는 이것이 이의 기능성 변이체인 펩타이드와 동일한 수용체 매개된 반응을 수행할 수 있다. "글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드(GIP) 길항제 GIP 펩타이드"의 기능성 변이체는 GIPR에 결합할 수 있고 GIPR 하부 신호전달, 예를 들면, cAMP 생성을 억제할 수 있는 펩타이드이다.

"생물활성제"(즉, 생물학적으로 활성인 물질/제제)는 생체 내 또는 시험관 내(in vitro)에서 입증될 수 있는 일부 약리학적, 흔히 유리한 효과를 제공하는 임의의 제제, 약물, 화합물, 물질(matter)의 조성물 또는 혼합물이다. 이는 본원에 정의된 바와 같은 GIPR 길항제 GIP 및 이를 포함하는 화합물 또는 조성물, 예컨대, 본원에 정의된 바와 같은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 본원에 정의된 바와 같은 GLP-1 수용체 효능제, 단지 본원에 정의된 바와 같은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드, 또는 단지 본원에 정의된 바와 같은 GLP-1 수용체 효능제를 포함하는 조성물을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, 이러한 용어는 개체 내에서 국재화된 또는 전신 효과를 생산하는 임의의 생리학적으로 또는 약리학적으로 활성인 물질을 추가로 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "약물(drug)" 및 "의약(medicament)"은 사람 또는 동물 체내에서 국소적으로 또는 전신계적으로 작용하는 생물학적으로, 생리학적으로, 또는 약리학적으로 활성인 물질을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료" 및 "치료하는"은 상태, 질환 또는 장애를 박멸할 목적을 위한 환자의 관리 및 보호를 지칭한다. 이러한 용어는 이로부터 환자가 겪는 주어진 상태에 대한 치료의 스펙트럼을 포함하는 것으로 의도되고, 균등하게 치유적 치료요법, 예방적 또는 방지적 치료요법 및 개선(ameliorating) 또는 일시적 치료요법(palliative therapy), 예를 들면, 증상 또는 합병증의 경감(amelioration) 또는 완화(palliation) 및/또는; 상태의 진행의 지연, 및 임상적 만연, 질환 또는 장애의 부분적인 정지 및/또는; 상태, 질환 또는 장애의 치유 또는 제거; 검출가능하거나 검출가능하지 않는 것에 상관없이, 상태 또는 증상의 경감 또는 완화, 및 차도(부분적인 또는 전체적인); 및/또는 상태, 질환 또는 장애를 획득할 가능성의 방지 또는 감소를 지칭하고, 여기서 "방지하는" 또는 "방지"는 상태, 질환 또는 장애의 발달을 저해할 목적을 위한 환자의 관리 및 보호를 지칭하는 것으로 이해되어야 하고, 증상 또는 합병증의 발병 위험성을 방지 또는 감소시키기 위한 생물활성제의 투여를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "완화(palliation)", 및 이의 변형은 본 발명의 생물활성제를 투여하지 않는 것과 비교하여 생리학적 상태 또는 증상의 정도(extent) 및/또는 바람직하지 않은 만연이 줄고/줄거나 진행의 시간 경과가 늦추어지거나 길어지는 것을 의미한다.

치료될 개체는 바람직하게는 포유동물, 특히 사람이다. 그러나, 동물, 예를 들면, 마우스, 랫트, 개, 고양이, 소, 말, 양 및 돼지의 치료가 또한 본원에 포함된다.

"이를 필요로 하는 개체"는 본 개시내용으로부터 유리할 수 있는 개체를 지칭한다. 일 구현예에서, 상기의 이를 필요로 하는 개체는 비만 또는 과체중 개체이다.

본 발명에 따른 치료는 예방적, 개선적 및/또는 치유적일 수 있다.

생물활성제의 "약리학적 유효량", "약제학적 유효량" 또는 "생리학적 유효량"은 이러한 조성물이 투여된 경우 기대된 생리학적 반응을 제공하기 위해 치료될 개체의 혈류 또는 작용 부위(예컨대, 폐, 위 시스템, 결장직장 시스템 , 전립선 등)에서 활성제의 목적한 수준을 제공할 필요가 있는 본원에 기술된 바와 같은 약제학적 조성

물에 존재하는 생물활성제의 양이다. 본 내용에서 생물활성제는 본원에 개시된 바와 같은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드를 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 "공-투여하는(co-administering)" 또는 "공-투여(co-administration)"는 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제를 포함하는 최신 기술의 약제학적 조성물의 투여를 지칭한다. 적어도 2개의 구성성분은 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다.

상세한 설명

조합 치료요법

본 개시내용의 일 양태는 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1의 아미노산 서열 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드 수용체(GIPR) 길항제 GIP 펩타이드를 제공하고, 상기 방법은 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 효능제를 공-투여하는 하나 이상의 단계를 포함한다:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한 i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1의 아미노산 서열 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 개시되어 있고, 상기 방법은 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 효능제를 공-투여하는 하나 이상의 단계를 포함한다:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한, 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드가 개시되어 있고, 상기 방법은 글루카곤-유사 펩타이드-1 (GLP-1) 수용체 효능제를 공-투여하는 하나 이상의 단계를 포함한다:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증의 치료를 위한 의약의 제조에서의, 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드의 용도가 개시되어 있고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한, i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키기 위한 의약의 제조 시의, 서열 번호: 1의 아

미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GLP-1R 효능제 및 GIPR 길항제 GIP 펩타이드를 포함하는 조성물의 용도가 개시되어 있고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한 이상지질혈증을 치료하기 위한 의약의 제조 시의, 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GLP-1R 효능제 및 GIPR 길항제 GIP 펩타이드를 포함하는 조성물의 용도가 개시되어 있고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한 이를 필요로 하는 개체에게 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 길항제 GIP 펩타이드를 투여하는 단계를 포함하는, 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증의 치료를 위한 방법이 개시되어 있고, 상기 방법은 GLP-1R 효능제를 공-투여하는 하나 이상의 단계를 포함한다:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한 이를 필요로 하는 개체에서 i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준, 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시되어 있고, 상기 방법은 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 방법은 GLP-1R 효능제를 공-투여하는 하나 이상의 단계를 포함한다:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

일 양태에서, 본 개시내용은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제, 또는 이의 기능성 변이체를 별도로 또는 함께 포함하는 조성물, 또는 부분의 키트를 제공하고,

여기서 상기 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어지고:

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 – G – T – F – I – S – E – Y – S – I – Aib – X_2 – E – K –

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I – K – Q – Q – E – F – V – E – W – L – L – A – Q – K – P

32 33 34 35 36 37 38 39

S – S – G – A – P – P – P – S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한, 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증의 치료를 위한 방법에서 사용하기 위한, GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제, 또는 이의 기능성 변이체를 별개로 또는 함께 포함하는 조성물, 또는 부분의 키트가 본원에 제공되고:

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 – G – T – F – I – S – E – Y – S – I – Aib – X_2 – E – K –

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I – K – Q – Q – E – F – V – E – W – L – L – A – Q – K – P

32 33 34 35 36 37 38 39

S – S – G – A – P – P – P – S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한 i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준, 및 viii) 저-밀도 지단백질 (LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키기 위한 방법에서 사용하기 위한, GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제를 별개로 또는 함께 포함하는 조성물, 또는 부분의 키트가 본원에 개시되어 있고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한 서열 i) 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 수용체 효능제, 및 ii) 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드 수용체(GIPR) 길항제 GIP 펩타이드를 포함하는 조합 약물이 개시되어 있고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, i) 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 수용체 효능제, 및 ii) 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드 수용체(GIPR) 길항제 GIP 펩타이드를 포함하는 조합 약물이 개시되어 있고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

또한, i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준, 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, i) 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1) 수용체 효능제, 및 ii) 서열 번호: 1의 아미노산 서열 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 글루코스-의존성 인슐린분비성 펩타이드 수용체(GIPR) 길항제 GIP 펩타이드를 포함하는 조합 약물이 개시되어 있고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제는 동일한 조성물 또는 약제학적 제형 속에 함께 함유된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제는 별개의 조성물 또는 약제학적 제형 속에 각각 함유된다.

일부 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제는 동시에 투여된다.

일부 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제는 별개로 투여된다.

일부 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제는 순차적으로 투여된다.

단독치료요법

따라서, 본 개시내용의 일 양태는

i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준, 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드에 관한 것이고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

본 개시내용의 다른 양태는 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한, 서열 번호: 1의 아미노산 서열, 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드에 관한 것이고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16
X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31
I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39
S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

일 구현예에서, i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준, 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 및/

또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 펩타이드는

i. EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산(diacid)/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

ii. XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

iii. XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2, 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 GIPR 길항제 GIP 펩타이드이다.

일 구현예에서, i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준, 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 및/또는 이상지질혈증의 치료에서 사용하기 위한 펩타이드는 EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이다.

일 구현예에서, i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준, 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 및/또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 펩타이드는 XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이다.

일 구현예에서, i) 식품 섭취, ii) 체중, iii) 글루코스의 절식 혈액 수준, iv) 인슐린의 절식 혈액 수준, v) 인슐린 내성, vi) 트리글리세리드의 절식 혈액 수준, vii) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준, 및 viii) 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤의 절식 혈액 수준 중 하나 이상을 억제 또는 감소시키는 방법에서 사용하기 위한, 및/또는 비만, 비만-관련 장애 및/또는 이상지질혈증을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 펩타이드는 XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이다.

환자 그룹

과체중 및 비만은 건강 위험을 나타내는 비정상적인 또는 과도한 지방 축적으로 정의된다. 25를 초과하는 체 질량 지수(body mass index; BMI)는 과체중으로, 30 초과는 비만으로 고려된다. 비만은 과도한 양의 체지방을 포함하는 복합 질환이다. 비만은 다른 질환 및 건강 문제, 예를 들면, 심장 질환(heart disease), 당뇨병(diabetes), 고 혈압(high blood pressure) 및 특정 암(cancer)의 위험성을 증가시킨다.

개체가 체 질량 지수(BMI)가 30 kg/m^2 이상, 예를 들면, 35 kg/m^2 이상, 예를 들면, 40 kg/m^2 이상인 경우, 이러한 개체는 일반적으로 비만으로 고려된다. 개체가 BMI가 25 내지 <30인 경우, 이러한 개체는 일반적으로 과체중인 것으로 고려된다.

본 개시내용의 일 구현예에서, 개체가 BMI가 25 kg/m^2 이상, 예를 들면, 30 kg/m^2 이상, 예를 들면, 35 kg/m^2 이상, 예를 들면, 40 kg/m^2 이상인 경우, 이들은 비만이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 개체가 BMI가 30 내지 <35인 경우 이 개체는 부류 1 비만으로 고려된다. 본 개시내용의 일부 구현예에서, 개체가 BMI가 35 내지 <40인 경우 이 개체는 제2 부류 비만으로 고려된다. 본 개시내용의 일부 구현예에서, 개체가 BMI가 >40인 경우 이 개체는 제3 부류 비만으로 고려된다. 제3 부류 비만은 종종 "중증(severe)" 비만으로 분류된다.

일 구현예에서, 개체가 BMI >25를 갖고 하나 이상의 비만-관련 장애(공존-이환율(co-morbidity)을 갖는 경우 이 개체는 비만으로 고려된다.

일 구현예에서, 개체가 여성의 경우 허리둘레신장비(waist circumference)가 ≥80cm인 경우, 남성의 경우 ≥94 cm인 경우, 이러한 개체는 비만으로 고려된다.

일 구현예에서 본 개시내용의 비만-관련 장애는 폭식증(binge eating)이다.

일 구현예에서 본 개시내용의 비만-관련 장애는 심장 질환(heart disease), 뇌졸중(stroke), 고혈압(high blood pressure), 고 혈액 콜레스테롤(high blood cholesterol), 고 혈액 저-밀도 지단백질(high blood low-density lipoprotein; LDL) 콜레스테롤, 고 혈액 트리글리세리드(high blood triglyceride), 이상지질혈증, 담낭 질환(gallbladder disease) 및 담석증(gallstone), NAFLD(비-알코올성 지방 간 질환(non-alcoholic fatty liver disease)) 및 NASH(비-알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis)), 골관절염(osteoarthritis), 통풍(gout), 호흡 문제(breathing problem), 예를 들면, 수면 무호흡증(sleep apnea) 및 천식(asthma), 인슐린 저항성(insulin resistance) 및 진성 당뇨병(diabetes mellitus)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

일 구현예에서 본 개시내용의 비만-관련 장애는 제II형 진성 당뇨병이다.

일 구현예에서 본 개시내용의 비만-관련 장애는 이상지질혈증이다.

일 구현예에서, 본 개시내용은 비정상적인 체중을 가진 개체, 과체중인 개체 또는 비만인 개체에서 비만-관련 장애에 대한 치료를 제공한다. 비만 또는 과체중이 아닌 개체는 다른 이유로 비만-관련 장애, 예를 들면, 심장 질환, 뇌졸중, 고혈압, 고 혈액 콜레스테롤, 고 혈액 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤, 고 혈액 트리글리세리드, 이상지질혈증, 담낭 질환 및 담석증(gallstone), NAFLD(비-알코올성 지방 간 질환) 및 NASH(비-알코올성 지방간염), 골관절염, 통풍(gout), 호흡 문제, 예를 들면, 수면 무호흡증 및 천식, 인슐린 저항성 및 진성 당뇨병을 앓을 수 있다.

일 구현예에서, 본 개시내용은 심장 질환, 뇌졸중, 고혈압, 고 혈액 콜레스테롤, 고 혈액 저-밀도 지단백질(LDL) 콜레스테롤, 고 혈액 트리글리세리드, 이상지질혈증, 담낭 질환 및 담석증(gallstone), NAFLD(비-알코올성 지방 간 질환) 및 NASH(비-알코올성 지방간염), 골관절염, 통풍, 호흡 문제, 예를 들면, 수면 무호흡증 및 천식, 인슐린 저항성 및 진성 당뇨병 중 하나 이상을 치료하는데 사용하기 위한 본원에 정의된 바와 같은 최적화된 GIPR 길항제 GIP 펩타이드를 단독으로 또는 GLP-1R 효능제와 함께 사용하는 치료를 제공한다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 펩타이드(들) 또는 조성물은 과체중 개체에서 비만-관련 장애의 치료를 위한 것이다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 펩타이드(들) 또는 조성물은 비만 개체에서 비만-관련 장애의 치료를 위한 것이다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 펩타이드(들) 또는 조성물은 BMI가 18 내지 25인 개체에서 비만-관련 장애의 치료를 위한 것이다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 펩타이드(들) 또는 조성물은 BMI가 >25인 개체에서 비만-관련 장애의 치료를 위한 것이다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 펩타이드(들) 또는 조성물은 BMI가 30 내지 <35인 개체에서 비만-관련 장애의 치료를 위한 것이다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 펩타이드(들) 또는 조성물은 BMI가 35 내지 <40인 개체에서 비만-관련 장애의 치료를 위한 것이다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 펩타이드(들) 또는 조성물은 BMI가 >40인 개체에서 비만-관련 장애의 치료를 위한 것이다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 펩타이드(들) 또는 조성물은 허리둘레신장비(waist circumference)가 여성의 경우 ≥80cm이고, 남성의 경우 ≥94 cm인 개체에서 비만-관련 장애의 치료를 위한 것이다.

GIPR 길항제 GIP 펩타이드

일 구현예에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 바와 같은 조합 및 용도에서, 아미노산 서열 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체로 이루어진 GIPR 길항제 GIP 펩타이드에 관한 것이고:

3 - 4 - 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16

X_1 - G - T - F - I - S - E - Y - S - I - Aib - X_2 - E - K -

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31

I - K - Q - Q - E - F - V - E - W - L - L - A - Q - K - P

32 33 34 35 36 37 38 39

S - S - G - A - P - P - P - S (서열 번호: 1),

여기서 X_1은 E, 글루타르산, 아디프산 또는 석신산이고;

여기서 X_2는 M, L 또는 Nle이고;

여기서 상기 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하고,

여기서 상기 펩타이드는 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된 지방산 분자를 포함한다.

본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 천연의 사람 GIP3-30을 기반으로 한 서열을 가지고, 천연의 hGIP의 아미노산 잔기의 번호매김(numbering)은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드에 대해 유지되었다. 따라서, 본원에 제공된 바와 같이, 3번 위치에서 잔기는 실제로 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드의 첫번째 잔기(공식 서열 목록 내 1번 위치에서의 잔기)이다. 유사하게, 지방산의 부착을 위해 사용된, 18번 위치에서의 라이신은 실제로 공식 서열 목록에서 16번 위치에서의 잔기이다.

본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 천연의 hGIP와 비교하여, 및 hGIP3-30과 비교하여, 보다 높은 용해도, 보다 높은 물리적 안정성 및/또는 증진된 길항 특성에 의해 특성화된다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드는 서열 번호: 1의 X_1이 E이도록 한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드는 서열 번호: 1의 X_1이 글루타르산이도록 한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드, 또는 이의 변이체는 서열 번호: 1의 X_2가 L이도록 한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드, 또는 이의 변이체는 서열 번호: 1의 X_2가 Nle이도록 한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드, 또는 이의 변이체는 서열 번호: 1의 X_1이 E이고 서열 번호: 1의 X_2가 L이도록 한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드, 또는 이의 변이체는 서열 번호: 1의 X_1이 글루타르산이고 서열 번호: 1의 X_2가 L이도록 한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드, 또는 이의 변이체는, 서열 번호: 1이 X_1이 글루타르산이고 서열 번호: 1의 X_2가 Nle이도록 한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드의 상기 기능성 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 3개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드의 상기 기능성 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 2개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드의 상기 기능성 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 1개의 개개 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드의 상기 기능성 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노

산 서열이 1, 2 또는 3개의 개채 보존적 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIP 펩타이드의 상기 기능성 변이체의 아미노산 서열은 변이체의 아미노산 서열이 서열 번호: 1의 4 내지 8, 10 내지 13, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 25 내지 39번 위치 중 어느 하나에서 1, 2 또는 3개의 개채 보존적 아미노산 치환을 포함한다는 점에서 서열 번호: 1과는 상이하다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFISEYSAibANleEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 1; GIP(3-30) [D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E],

EGTFISEYSIAibMEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 2; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibMDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 3; GIP(3-30) [A13Aib;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibLDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 4; GIP(3-30) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibNleDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 5; GIP(3-30) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 6; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 7; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIALEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 8; GIP(3-30) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIANleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 9; GIP(3-30) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 10; GIP(3-30)

[D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;N24E] XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 11; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 12; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIALEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 13; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibMEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 14; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibMEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 15; GIP(3-30)[D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAMEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 16; GIP(3-30) [D9E;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibLDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 17; GIP(3-30) [D9E;A13Aib; M14L;H18K;N24E]

XGTFISDYSIAibMDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 18; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);A13Aib;H18K;N24E],

EGTFISEYSIAibMEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 2; GIP(3-30) [D9E,A13Aib;D15E;H18K;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 20; GIP(3-30) [E3석신산(X);D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 21; GIP(3-30) [E3아디프산(X);D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 6; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 11; GIP(3-30) [E3글루타르산

(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 12; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 C-말단적으로 카복실화된다(-COOH).

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 직쇄 지방산이다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 측쇄 지방산이다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 디아실 지방산 분자이다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 상기 지방산 분자는 화학식 $CH_3(CH_2)_nCO$-의 아실 그룹을 포함하고, 여기서 n은 4 내지 24의 정수이다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 상기 지방산 분자는 $CH_3(CH_2)_6CO$-, $CH_3(CH_2)_8CO$-, $CH_3(CH_2)_{10}CO$-, $CH_3(CH_2)_{12}CO$-, $CH_3(CH_2)_{14}CO$-, $CH_3(CH_2)_{16}CO$-, $CH_3(CH_2)_{18}CO$-, $CH_3(CH_2)_{20}CO$- 및 $CH_3(CH_2)_{22}CO$-로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 아실 그룹을 포함한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 상기 지방산 분자는 $CH_3(CH_2)_{10}CO$- (라우릴, C12), $CH_3(CH_2)_{12}CO$- (미리스토일, C14), $CH_3(CH_2)_{14}CO$- (팔미토일, C16), $CH_3(CH_2)_{16}CO$- (스테아릴, C18), $CH_3(CH_2)_{18}CO$- (아라키딜, C20) 및 $CH_3(CH_2)_{20}CO$- (베헤닐, C22)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아실 그룹을 포함한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산은 HOOC-$CH_3(CH_2)_{10}CO$- (도데카노일, C12), HOOC-$CH_3(CH_2)_{12}CO$- (1-테트라데카노일, C14), HOOC-$CH_3(CH_2)_{14}CO$- (헥사데카노일, C16), HOOC-$CH_3(CH_2)_{15}CO$- (15-카복시-펜타데카노일, C17), HOOC-$CH_3(CH_2)_{16}CO$- (옥타데카노일, C18), HOOC-$CH_3(CH_2)_{17}CO$- (17-카복시-헵타데카노일, C19), HOOC-$CH_3(CH_2)_{18}CO$- (에이코사노일, C20), HOOC-$CH_3(CH_2)_{19}CO$- (19-카복시-노나데카노일, C21) 및 HOOC-$CH_3(CH_2)_{20}CO$- (베헤닐, C22)로 이루어진 그룹으로부터 개별적으로 선택된 2개의 아실 그룹을 포함한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 상기 지방산 분자는 화학식 $COOH(CH_2)_nCO$-(디카복실산)의 아실 그룹을 포함하고, 여기서 n은 4 내지 24의 정수이다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 상기 지방산 분자는 $COOH(CH_2)_{14}CO$-, $COOH(CH_2)_{16}CO$-, $COOH(CH_2)_{18}CO$- 및 $COOH(CH_2)_{20}CO$-로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아실 그룹을 포함한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 상기 지방산 분자는 $COOH(CH_2)_{14}CO$-를 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 $COOH(CH_2)_{16}CO$-를 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 $COOH(CH_2)_{18}CO$-를 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 서열 번호: 1, 또는 서열 번호: 1의 변이체의 18번 위치에서 라이신 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는

서열 번호: 1, 또는 서열 번호: 1의 변이체의 18번 위치에서 오르니틴 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 서열 번호: 1, 또는 서열 번호: 1의 변이체의 18번 위치에서 링커를 통해 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착된다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기, 또는 이의 변이체에, 지방산 분자의 카복실 그룹이 링커의 아미노 그룹과 아미드 결합을 형성하도록 하는 방식으로 링커(linker)를 통해 부착된다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 서열 번호: 1의 아미노산 잔기, 또는 이의 변이체에 링커를 통해 부착된 지방산 분자를 포함하고, 여기서 상기 링커는:

a. α-아미노산, ɣ-아미노산 또는 ω-아미노산,

b. 석신산, Lys, Glu, Asp로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산,

c. Gly 및 Ser로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산,

d. Ala, Glu, Lys 및 Leu로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산,

e. ɣ-아미노부타노일(ɣ-아미노부티르산), ɣ-Glu(ɣ-글루탐산), β-Asp(β-아스파라길), β-Ala(β-알라닐), 2-아미노이소부티르산(Aib) 및 Gly 중 하나 이상, 및

f. $[8\text{-아미노-}3,6\text{-디옥소옥탄산}]_n(AEEAc_n)$(여기서, n은 1 내지 50의 정수, 예를 들면, 1 내지 4, 1 내지 3 또는 1 내지 2의 정수이다)로 이루어진 그룹으로부터 개별적으로 선택된 하나 이상의 모이어티(moiety)를 포함한다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 링커를 통해 서열 번호: 1 또는 이의 변이체의 아미노산 잔기에 부착된 지방산 분자를 포함하고, 여기서 상기 링커는 ɣ-Glu, 하나 이상의 8-아미노-3,6-디옥사옥탄산(AEEAc), 또는 이의 조합을 포함하고, 예를 들면, 여기서 상기 링커는 $[8\text{-아미노-}3,6\text{-디옥사옥탄산}]_n(AEEAc)_n$(여기서, n은 1 내지 50의 정수, 예를 들면, 1 내지 2, 2 내지 3, 3 내지 4, 4 내지 5, 5 내지 6, 6 내지 7, 7 내지 8, 8 내지 9, 9 내지 10, 10 내지 11, 11 내지 12, 12 내지 13, 13 내지 14, 14 내지 15, 15 내지 20, 20 내지 25, 25 내지 30, 30 내지 35, 35 내지 40, 40 내지 45, 45 내지 50의 정수이고, 바람직하게는 여기서 n은 1, 2 또는 3이다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 링커를 통해, 서열 번호: 1의 아미노산 잔기, 또는 이의 변이체에 부착된 지방산 분자를 포함하고, 여기서 상기 링커는 ɣ-Glu 및 2개의 AEEAc를 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 링커를 통해, 서열 번호: 1 또는 이의 변이체의 아미노산 잔기에 부착된 지방산 분자를 포함하고, 여기서 상기 링커는 ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc를 포함하거나 또는 이로 이루어진다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 링커를 통해 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착되고, 여기서 링커 및 지방산 분자의 조합은:

i. 헥사데카노일-ɣ-Glu-

ii. 헥사데카노일-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

iii. 헥사데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-

iv. 헥사데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

v. 헥사데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

vi. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-

vii. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

viii. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-

ix. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

x. [15-카복시-펜타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xi. 옥타데카노일-ɣ-Glu-

xii. 옥타데카노일-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

xiii. 옥타데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-

xiv. 옥타데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xv. 옥타데카노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xvi. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-

xvii. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

xviii. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-

xix. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xx. [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xxi. 에이코사노일-ɣ-Glu-

xxii. 에이코사노일-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

xxiii. 에이코사노일-ɣ-Glu-AEEAc-

xxiv. 에이코사노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xxv. 에이코사노일-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xxvi. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-

xxvii. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-ɣ-Glu-

xxviii. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-

xxix. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-, 및

xxx. [19-카복시-노나데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 링커를 통해 서열 번호: 1, 또는 이의 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착되고, 여기서 링커와 지방산 분자의 조합은 [17-카복시-헵타데카노일]-ɣ-Glu-AEEAc-AEEAc-이다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 지방산을 포함하고, 여기서 지방산 분자는 링커 또는 스페이서(spacer)의 부재하에 직접적으로 서열 번호: 1, 또는 이의 상기 기능성 변이체의 18번 위치에서 아미노산 잔기의 측쇄 아미노 그룹에 부착되고, 여기서 지방산은:

i. [15-카복시 펜타데카노일], 및

ii. [17-카복시-헵타데카노일]로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산(diacid)/18K; 서열 번호: 38; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;D15E;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YS**Aib**A**NleE**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 1; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YSI**Aib**M**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 2; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**Aib**MDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 3; GIP(3-30)+Cex(31-39)

[A13Aib;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 4; GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 4; GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 5; GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 5; GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 7; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 7; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 8; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSIA**Nle**EKI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 9; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21EN24E],

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-OH-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 13; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibME**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 14; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibME**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 15; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 16; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 17; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib; M14L;H18K;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISDYSI**Aib**MDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 18; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);A13Aib;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibME**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 2; GIP(3-30)+Cex(31-39)

[D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 8; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;M14L;D15E;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-(GGGS-C16-이산/18K); 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-(ALEA-C16-이산/18K); 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 10; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K); 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-(Aib-C16-이산/18K); 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-(KAAAEKAAAEKAAAE-C16-이산/18K); 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 20; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3석신산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 21; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3아디프산(X);D9E;A13Aib; M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는

1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

특수한 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

i. EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

ii. **X**GTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

iii. **X**GTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

특수한 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는: EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이다.

특수한 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는: **X**GTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이다.

특수한 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는: **X**GTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E; H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이다.

GLP-1 수용체 효능제

일부 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 GLP-1 수용체 (GLP-1R) 효능제와 함께 공-투여된다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 비-펩타이드 GLP-1 수용체 효능제이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 소 분자 GLP-1R 효능제이다.

이는 GLP-1R에 대한 사이클로부탄-유도체-기반 비-펩타이드성 효능제, 예를 들면, Boc5 및 이의 새로이 발견된 유사체 WB4-24를 포함한다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 소 분자 GLP-1 수용체 효능제는 Boc5, WB4-24, OWL833, TT-OAD2, LY3502970 및 PF 06882961로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 GLP-1 수용체 활성화 항체이다.

일부 구현예에서 상기 GLP-1R 효능제는 GLP-1 수용체의 효능제이다. 일부 구현예에서 상기 GLP-1R 효능제는 GLP-1 수용체 만의 효능제이다. 일부 구현예에서, 상기 GLP-1R 효능제는 주로 GLP-1 수용체의 효능제이다. 일부 구현예에서, 상기 GLP-1R 효능제는 GLP-1 수용체의 효능제, 및 하나 이상의 추가의 수용체이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 이중 작용 GLP-1 수용체 효능제이다. 본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 GLP-1 수용체 및 추가의 수용체의 이중 효능제이다. 이는 펩타이드-기반 또는 비-펩타이드 기반일 수 있다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 삼중 작용 GLP-1 수용체 효능제이다. 본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 GLP-1 수용체 및 2개의 추가의 수용체의 삼중 효능제이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 GLP-1R/글루카곤 이중 효능제이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 펩타이드 GLP-1 수용체 효능제이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 수용체 효능제는 GLP-1 펩타이드이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 hGLP-1(사람 GLP-1; 서열 번호: 32)의 프로테아제-내성 유사체이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 엑세나티드(서열 번호: 22), 릭시세나티드(서열 번호: 23), 알비글루티드(서열 번호: 24), 리라글루티드(서열 번호: 25), 타스포글루티드(서열 번호: 26), 둘라글루티드(서열 번호: 27), 세마글루티드(서열 번호: 19), 에프페글레나티드, 엑센딘-4(Ex4; 서열 번호: 22), Ex4(1-30)(서열 번호: 29), Ex4(9-39)(서열 번호: 30), Ex(9-30)(서열 번호: 28), hGLP-1(1-37)(서열 번호: 32), hGLP-1(7-36)(서열 번호: 33), hGLP-1(7-37)(서열 번호: 34), hGLP-1(1-36)(서열 번호: 35), hGLP-1(9-36)(서열 번호: 36), A7-hGLP-1(7-36)(서열 번호: 37) 및 A10-hGLP-1(7-36)(서열 번호: 28), 또는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 hGLP-1(7-37), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 1 또는 2개의 개개 아미노산 치환을 갖는 변이체, 예를 들면, 2개의 개개 아미노산 치환을 갖고, 임의로 지방산 분자를 포함하는 변이체이다. 일 구현예에서 상기 변이체는 8번 및 34번 위치에서 1 또는 2개의 개개 아미노산 치환을 갖는다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 (Arg34)hGLP-1(7-37) 또는 이의 변이체, 예를 들면, 1개의 개개 아미노산 치환을 가지고, 임의로 지방산 분자를 포함하는 변이체; 또는 지방산 분자를 포함하는 변이체이다:

```
7   8   9   10  11  12  13  14  15  16  17  18  19  20  21  22
H - A - E - G - T - F - T - S - D - V - S - S - Y - L - E - G -
23  24  25  26  27  28 29  30  31  32  33  34  35  36  37
Q - A - A - K - E - F - I - A - W - L - V - R - G - R - G (서열 번호: 25)
```

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 26번 위치에서 라이신에 부착된 지방산 분자를 포함하는 (Arg34)hGLP-1(7-37), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 1개의 아미노산 치환을 갖는 변이체이다. 일 구현예에

서 상기 변이체는 8번 위치에서 아미노산 치환을 갖는다.

본 개시내용의 일 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 26번 위치에서 라이신에 부착된 지방산 분자를 포함하는 (Arg34)hGLP-1(7-37)이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 리라글루티드이다.

리라글루티드는 GLP-1 수용체 효능제이고 이의 화학 구조는 N26-(헥사데카노일-gamma-glutamyle)-(Arg34)GLP-1-(7-37)-펩타이드이다.

본 개시내용의 일 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 26번 위치에서 라이신에 부착된 지방산 분자를 포함하는 (Aib8)(Arg34)hGLP-1(7-37)이다.

본 개시내용의 특수한 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 세마글루티드이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 세마글루티드의 액체 제형이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, 상기 GLP-1 펩타이드는 세마글루티드의 조성물의 고체 경구 투여량 형태(solid oral dosage form)이다.

세마글루티드는 GLP-1 수용체 효능제이고 이의 화학 구조는 예컨대, 제US 8,129,343호에개시된 바와 같이 N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸][*Aib*8,Arg34]GLP-1(7-37)이다.

세마글루티드의 아미노산 서열은 이것이 절두된 유사체(truncated analogue)이므로 사람 GLP-1의 아미노산 서열과는 상이하고, 8번 및 34번에서 2개의 아미노산 치환을 가지고, 26번 위치에서 라이신은 스페이서를 통해 스테아릭 이산(C-18 지방 이산 쇄)로 아실화되어, 변형된 잔기: N-엡실론26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-카복시-4-(17-카복시헵타데카노일아미노)부티릴아미노]에톡시}에톡시)아세틸아미노]에톡시}에톡시)아세틸]에 상응한다.

조합

일 구현예에서, 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFISEYSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39)[E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

GLP-1 수용체 효능제는 (Arg34)hGLP-1(7-37) (서열 번호: 25), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 1개의 개개 아미노산 치환을 갖고, 임의로 지방산 분자를 포함하는 변이체; 또는 예를 들면, 지방산 분자를 포함하는 변이체이다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFISEYSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

GLP-1 수용체 효능제는 상기 (서열 번호: 25)의 26번 위치에서 라이신에 부착된 지방산 분자를 포함하는 (Arg34)hGLP-1(7-37)(서열 번호: 25); 또는 이의 변이체, 예를 들면, 1개의 개개 아미노산 치환을 갖는 변이체이다. 일 구현예에서 상기 변이체는 8번 위치에서 아미노산 치환을 갖는다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

GLP-1 수용체 효능제는 리라글루티드 또는 세마글루티드이다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

GLP-1 수용체 효능제는 세마글루티드이다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 변이체를 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 (Arg34)hGLP-1(7-37) (서열 번호: 25), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 1개의 개개 아미노산 치환을 갖고, 임의로 지방산 분자를 포함하는 변이체; 또는 예를 들면, 지방산 분자를 포함하는 변이체이다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 상기 (서열 번호: 25)의 26번 위치에서 라이신에 부착된 지방산 분자를 포함하는 (Arg34)hGLP-1(7-37)(서열 번호: 25), 또는 이의 변이체, 예를 들면, 1개의 개개 아미노산 치환을 갖는 변이체이다. 일 구현예에서 상기 변이체는 8번 위치에서 아미노산 치환을 갖는다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39)

[D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 리라글루티드 또는 세마글루티드이다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는:

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

XGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], 및

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E], 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 세마글루티드이다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 6; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E] 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이고,

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 세마글루티드이다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는

XGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K; 서열 번호: 12; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib; M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E] 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이고,

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 세마글루티드이다.

특수한 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드는

XGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K; 서열 번호: 11; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Glutaricacid(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E] 또는 1, 2 또는 3개의 개개 아미노산 치환을 포함하는 이의 기능성 변이체이고,

여기서 GLP-1 수용체 효능제는 세마글루티드이다.

<u>약제학적 조성물 및 제형</u>

본 개시내용의 생물활성제를 원료 화합물(예컨대, 펩타이드)에 투여하는 것이 가능하지만, 때때로 이를 약제학적 제형의 형태로 제시하는 것이 바람직하다. 이러한 약제학적 제형은 약제학적 조성물, 약제학적으로 허용되는 조성물 또는 약제학적으로 안전한 조성물로서 지칭될 수 있다.

따라서, 본 개시내용의 하나 이상의 생물활성제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제 및/또는 희석제를 포함하는, 약제학적 제형이 또한 제공된다. 약제학적 제형은 예컨대, 문헌: Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2005, Lippincott, Williams & Wilkins에 기술된 바와 같은 편리한 기술에 의해 제조할 수 있다.

이들을 제조할 수 있는 본 펩타이드 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 또한 본 개시내용에 포함되는 것으로 의도된다. 이러한 염은 약제학적 용도에 대한 이의 적용에서 허용되는 것일 것이다. 이로써 염은 모 화합물의 생물학적 활성을 보유할 것이고 염은 질환을 치료하는데 있어서 이의 적용 및 사용에서 원치않는 또는 유해한

효과를 가지지 않을 것임을 의미한다.

약제학적으로 허용되는 염은 표준 방식으로 제조된다. 모 화합물은 예를 들면, 적합한 용매 속에서 과량의 유기 또는 무기산으로 처리될 수 있으므로 염기이다. 모 화합물이 산인 경우, 이는 예를 들면, 적합한 용매 속에서 무기 또는 유기 염기로 처리될 수 있다.

본 개시내용에 따른 약제학적 제형 또는 약제학적 조성물은 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드, GLP-1 수용체 효능제, 또는 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제 둘 다를 포함한다.

본 개시내용은 GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제의 조합 치료요법에 관한 것이다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제는 동일한 약제학적 제형 속에 존재한다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, GIPR 길항제 GIP 펩타이드 및 GLP-1 수용체 효능제는 2개의 상이한 약제학적 제형 속에 존재하고, 이는 이를 필요로 하는 개체에게 동시에, 순차적으로 또는 별개로 투여될 수 있다.

투여 및 투여량

본 개시내용에 따라서, 본원에 정의된 바와 같은 GIP 펩타이드, GLP-1 수용체 효능제, 또는 GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제를 포함하는 조성물은 치료가 요구되는 개체에게 약제학적 유효량 또는 치료학적 유효량으로 투여된다. 투여량 요건은 사용된 특수한 약물 조성, 투여 경로 및 치료되는 특수한 대상체에 의해 변할 것이고, 이는 장애의 중증도 및 종류 뿐만 아니라 대상체의 체중 및 일반적인 상태에 의존한다. 펩타이드 화합물의 개개 투여량의 최적의 양 및 이격시간(spacing)은 치료되는 상태의 특성 및 정도, 투여 형태, 경로 및 부위, 및 치료되는 특수한 환자, 및 이러한 최적의 양이 통상의 기술에 의해 측정될 수 있는지에 의해 결정될 것임은 당해 분야의 숙련가에 의해 또한 인식될 것이다. 치료의 최적 과정, 즉, 정의된 일수에 대해 1일 당 제공된 화합물의 용량의 수는 치료 결정 시험의 통상의 과정을 사용하여 확인할 수 있다.

일 구현예에서, 생물활성제 각각은 매일 적어도 1회, 예를 들면, 1일 1회 투여된다.

일 구현예에서, 생물활성제 각각은 간헐적 간격, 또는 간격으로 투여되며, 이에 의해 용량은 매일 투여되지 않는다.

일 구현예에서, 하나 이상의 용량은 격일, 3일, 4일, 5일, 6일, 매주, 격주, 3주, 4주, 매월, 5주, 6주마다 1회, 또는 이러한 범위내 간격(예를 들면, 2 내지 4주마다, 또는 4 내지 6주마다)으로 투여된다.

일 구현예에서, 용량은 매주 1회, 예를 들면, 매주 1회, 예를 들면, 주 당 1회 용량으로 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드의 용량은 매일 적어도 1회, 예를 들면, 1일 1회, 예를 들면, 격일마다 1회, 예를 들면, 3일마다 1회, 예를 들면, 4일마다 1회, 예를 들면, 5일마다 1회, 예를 들면, 6일마다 1회, 예를 들면, 매주 1회, 예를 들면, 2주마다 1회(격주로), 예를 들면, 1개월마다 1회 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드의 용량은 1일 1회 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드의 용량은 매주 1회 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드의 용량은 격주마다 1회 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GIPR 길항제 GIP 펩타이드의 용량은 1개월마다 1회 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GLP-1 수용체 효능제의 용량은 연속적으로, 예를 들면, 매일 적어도 1회, 예를 들면, 매일 1회, 예를 들면, 격일마다 1회, 예를 들면, 3일마다 1회, 예를 들면, 4일마다 1회, 예를 들면, 5일마다 1회, 예를 들면, 6일마다 1회, 예를 들면, 매주 1회, 예를 들면, 격주마다 1회, 예를 들면, 1개월마다 1회 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GLP-1 수용체 효능제의 용량은 매일 1회 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GLP-1 수용체 효능제의 용량은 매주 1회 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GLP-1 수용체 효능제의 용량은 격주마다 1회(격주 투여량) 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 약 15 nmol/kg, 예를 들면, 약 20 nmol/kg, 예를 들면, 약 25 nmol/kg, 예를 들면, 약 30 nmol/kg, 예를 들면, 약 35 nmol/kg, 예를 들면, 약 40

nmol/kg, 예를 들면, 약 45 nmol/kg, 예를 들면, 약 50 nmol/kg, 예를 들면, 약 55 nmol/kg, 예를 들면, 약 60 nmol/kg, 예를 들면, 약 65 nmol/kg, 예를 들면, 약 70 nmol/kg, 예를 들면, 약 75 nmol/kg, 예를 들면, 약 80 nmol/kg, 예를 들면, 약 85 nmol/kg, 예를 들면, 약 90 nmol/kg, 예를 들면, 약 95 nmol/kg, 예를 들면, 약 100 nmol/kg, 예를 들면, 약 110 nmol/kg, 예를 들면, 약 120 nmol/kg, 예를 들면, 약 125 nmol/kg, 예를 들면, 약 150 nmol/kg, 예를 들면, 약 175 nmol/kg, 예를 들면, 약 200 nmol/kg, 예를 들면, 약 250 nmol/kg, 예를 들면, 약 300 nmol/kg, 예를 들면, 약 350 nmol/kg, 예를 들면, 약 400 nmol/kg, 예를 들면, 약 450 nmol/kg, 예를 들면, 약 500 nmol/kg, 예를 들면, 약 550 nmol/kg, 예를 들면, 약 600 nmol/kg, 예를 들면, 약 650 nmol/kg, 예를 들면, 약 700 nmol/kg, 예를 들면, 약 750 nmol/kg, 예를 들면, 약 800 nmol/kg, 예를 들면, 약 850 nmol/kg, 예를 들면, 약 900 nmol/kg, 예를 들면, 약 950 nmol/kg, 예를 들면, 약 1000 nmol/kg, 예를 들면, 약 1050 nmol/kg, 예를 들면, 약 1100 nmol/kg, 예를 들면, 약 1150 nmol/kg, 예를 들면, 약 1200 nmol/kg, 예를 들면, 약 1250 nmol/kg, 예를 들면, 약 1300 nmol/kg, 예를 들면, 약 1350 nmol/kg, 예를 들면, 약 1400 nmol/kg, 예를 들면, 약 1450 nmol/kg, 예를 들면, 약 1500 nmol/kg, 예를 들면, 약 2000 nmol/kg, 예를 들면, 약 2500 nmol/kg의 투여량에서 투여된다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 다른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드의 상기 용량은 매일 투여량에서, 매주 투여량에서, 격주당 투여량에서 또는 매달 투여량에서 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 매주 1회 약 15 nmol/kg, 예를 들면, 약 20 nmol/kg, 예를 들면, 약 25 nmol/kg, 예를 들면, 약 30 nmol/kg, 예를 들면, 약 35 nmol/kg, 예를 들면, 약 40 nmol/kg, 예를 들면, 약 45 nmol/kg, 예를 들면, 약 50 nmol/kg, 예를 들면, 약 55 nmol/kg, 예를 들면, 약 60 nmol/kg, 예를 들면, 약 65 nmol/kg, 예를 들면, 약 70 nmol/kg, 예를 들면, 약 75 nmol/kg, 예를 들면, 약 80 nmol/kg, 예를 들면, 약 85 nmol/kg, 예를 들면, 약 90 nmol/kg, 예를 들면, 약 95 nmol/kg, 예를 들면, 약 100 nmol/kg, 예를 들면, 약 110 nmol/kg, 예를 들면, 약 120 nmol/kg, 예를 들면, 약 125 nmol/kg, 예를 들면, 약 150 nmol/kg, 예를 들면, 약 175 nmol/kg,예를 들면, 약 200 nmol/kg, 예를 들면, 약 250 nmol/kg, 예를 들면, 약 300 nmol/kg, 예를 들면, 약 350 nmol/kg, 예를 들면, 약 400 nmol/kg, 예를 들면, 약 450 nmol/kg, 예를 들면, 약 500 nmol/kg, 예를 들면, 약 550 nmol/kg, 예를 들면, 약 600 nmol/kg, 예를 들면, 약 650 nmol/kg, 예를 들면, 약 700 nmol/kg, 예를 들면, 약 750 nmol/kg, 예를 들면, 약 800 nmol/kg, 예를 들면, 약 850 nmol/kg, 예를 들면, 약 900 nmol/kg, 예를 들면, 약 950 nmol/kg, 예를 들면, 약 1000 nmol/kg, 예를 들면, 약 1050 nmol/kg, 예를 들면, 약 1100 nmol/kg, 예를 들면, 약 1150 nmol/kg, 예를 들면, 약 1200 nmol/kg, 예를 들면, 약 1250 nmol/kg, 예를 들면, 약 1300 nmol/kg, 예를 들면, 약 1350 nmol/kg, 예를 들면, 약 1400 nmol/kg, 예를 들면, 약 1450 nmol/kg, 예를 들면, 약 1500 nmol/kg, 예를 들면, 약 2000 nmol/kg, 예를 들면, 약 2500 nmol/kg의 투여량에서 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드는 15 내지 20 nmol/kg, 예를 들면, 20 내지 25 nmol/kg, 예를 들면, 25 내지 30 nmol/kg, 예를 들면, 30 내지 35 nmol/kg, 예를 들면, 35 내지 40 nmol/kg, 예를 들면, 40 내지 45 nmol/kg, 예를 들면, 45 내지 50 nmol/kg, 예를 들면, 50 내지 60 nmol/kg, 예를 들면, 60 내지 70 nmol/kg, 예를 들면, 70 내지 80 nmol/kg, 예를 들면, 80 내지 90 nmol/kg, 예를 들면, 90 내지 100 nmol/kg, 예를 들면, 100 내지 125 nmol/kg, 예를 들면, 125 내지 150 nmol/kg, 예를 들면, 150 내지 175 nmol/kg, 예를 들면, 175 내지 200 nmol/kg, 예를 들면, 200 내지 250 nmol/kg, 예를 들면, 250 내지 300 nmol/kg, 예를 들면, 300 내지 350 nmol/kg, 예를 들면, 350 내지 400 nmol/kg, 예를 들면, 400 내지 450 nmol/kg, 예를 들면, 450 내지 500 nmol/kg, 예를 들면, 500 내지 550 nmol/kg, 예를 들면, 550 내지 600 nmol/kg, 예를 들면, 600 내지 650 nmol/kg, 예를 들면, 650 내지 700 nmol/kg, 예를 들면, 700 내지 750 nmol/kg, 예를 들면, 750 내지 800 nmol/kg, 예를 들면, 800 내지 850 nmol/kg, 예를 들면, 850 내지 900 nmol/kg, 예를 들면, 900 내지 1000 nmol/kg, 예를 들면, 1000 내지 1050 nmol/kg, 예를 들면, 1050 내지 1100 nmol/kg, 예를 들면, 1100 내지 1200 nmol/kg, 예를 들면, 1200 내지 1250 nmol/kg, 예를 들면, 1250 내지 1300 nmol/kg, 예를 들면, 1300 내지 1350 nmol/kg, 예를 들면, 1350 내지 1400 nmol/kg, 예를 들면, 1400 내지 1450 nmol/kg, 예를 들면, 1450 내지 1500 nmol/kg, 예를 들면, 1500 내지 1750 nmol/kg, 예를 들면, 1750 내지 2000 nmol/kg, 예를 들면, 2000 내지 2500 nmol/kg이 투여량에서 투여된다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GIPR 길항제 GIP 펩타이드의 상기 용량은 매일 투여량에서, 매주 투여량에서, 격주당 투여량에서 또는 매월 투여량에서 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GLP-1 수용체 효능제는 약 5 μg/kg, 예를 들면, 약 10 μg/kg, 예를 들면, 약 15 μg/kg, 예를 들면, 약 20 μg/kg, 예를 들면, 약 25 μg/kg, 예를 들면, 약 30 μg/kg, 예를 들면, 약 40 μg/kg, 예를 들면, 약 50 μg/kg, 예를 들면, 약 75 μg/kg, 예를 들면, 약 100 μg/kg, 예를 들면, 약 200

μg/kg, 예를 들면, 약 300 μg/kg, 예를 들면, 약 400 μg/kg, 예를 들면, 약 500 μg/kg, 예를 들면, 약 600 μg/kg, 예를 들면, 약 700 μg/kg, 예를 들면, 약 800 μg/kg, 예를 들면, 약 900 μg/kg, 예를 들면, 약 1 mg/kg, 예를 들면, 약 5 mg/kg, 예를 들면, 약 10 mg/kg, 예를 들면, 약 25 mg/kg, 예를 들면, 약 50 mg/kg, 예를 들면, 약 100 mg/kg의 투여량에서 투여된다. 일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GLP-1 수용체 효능제의 상기 용량은 매일 투여량에서, 매주 투여량에서, 격주 투여량에서 또는 매달 투여량에서 투여된다.

일 구현예에서, 본 개시내용의 GLP-1 수용체 효능제는 5 내지 10 μg/kg, 예를 들면, 10 내지 15 μg/kg, 예를 들면, 15 내지 20 μg/kg, 예를 들면, 20 내지 25 μg/kg, 예를 들면, 25 내지 30 μg/kg, 예를 들면, 30 내지 40 μg/kg, 예를 들면, 40 내지 50 μg/kg, 예를 들면, 50 내지 75 μg/kg, 예를 들면, 75 내지 100 μg/kg, 예를 들면, 100 내지 200 μg/kg, 예를 들면, 200 내지 300 μg/kg, 예를 들면, 300 내지 400 μg/kg, 예를 들면, 400 내지 500 μg/kg, 예를 들면, 500 내지 600 μg/kg, 예를 들면, 600 내지 700 μg/kg, 예를 들면, 700 내지 800 μg/kg, 예를 들면, 800 내지 900 μg/kg, 예를 들면, 900 내지 1 mg/kg, 예를 들면, 1 to 5 mg/kg, 예를 들면, 5 내지 10 mg/kg, 예를 들면, 10 내지 25 mg/kg, 예를 들면, 25 내지 50 mg/kg, 예를 들면, 50 내지 100 mg/kg의 투여량에서 투여된다,

일 구현예에서, 본 개시내용에 따른 GLP-1 수용체 효능제의 상기 용량은 매일 투여량에서, 매주 투여량에서, 격주 투여량에서 또는 매월 투여량에서 투여된다.

일 구현예에서, GLP-1 수용체 효능제의 용량은 약 300 μg/kg, 예를 들면, 약 400 μg/kg의 매일 투여량에서 투여된다.

일 구현예에서, GLP-1 수용체 효능제의 용량은 GIP 펩타이드의 용량과 별개로 투여된다. 예를 들면, GLP-1 수용체 효능제의 용량은 동일자에, 그러나 GIP 펩타이드의 용량의 시점과 상이한 시점에서 투여될 수 있다. 예를 들면, GLP-1 수용체 효능제의 용량은 GIP 펩타이드의 용량보다 상이한 날에 투여될 수 있다.

일 구현예에서, GLP-1 수용체 효능제의 용량은 GIP 펩타이드의 용량과 별개로 투여됨으로써 GLP-1 수용체 효능제 및 GIP 펩타이드가 별개의 조성물 속에 함유되도록 한다.

일 구현예에서, GLP-1 수용체 효능제의 용량은 GIP 펩타이드의 용량과 동시에 투여된다. 동시는 필수적으로 동일한 시간에 및 동일한 시간에 정확히를 포함한다. 동시 투여는 2개의 구성성분이 동일한 조성물 속에 포함되는 것을 포함한다.

일 구현예에서, GLP-1 수용체 효능제 및 the GIP 펩타이드의 용량은 순차적으로 투여되는데, 예를 들면, GLP-1R 효능제는 GIP 펩타이드의 용량의 투여 전 또는 후에 투여된다.

투여 경로

바람직한 투여 경로는 치료되는 대상체의 일반적인 상태 및 연령, 치료될 상태의 특성, 체내에서 치료될 조직 및 선택된 활성 성분의 위치에 의존할 것이지만 예를 들면, 피하일 수 있음이 인식될 것이다.

전신계 치료

본 개시내용에 따른 전신계 치료를 위해, 투여 경로는 생물활성제를 혈류내로 도입하여 궁극적으로 목적한 작용 부위를 표적화할 수 있다.

이러한 투여 경로는 임의의 적합한 경로, 예를 들면, *장(enteral)* 경로(예를 들면, 경구, 직장, 비강, 폐, 설하, 경피, 수조내(intracisternal) 및 복강내 투여), 및/또는 *비경구* 투여(예를 들면, 피하, 근육내, 척수강내, 피하내 및 피내 투여)이다.

비경구 투여

비경구 투여는 경구/장 경로가 아닌 임의의 투여 경로이며 이에 의해 의약은 간 내에서 첫번째 통과 분해(first-pass degradation)를 피한다. 따라서, 비경구 투여는 임의의 주사 및 주입, 예를 들면, 볼루스 주사(bolus injection) 또는 연속 주입, 예를 들면, 정맥내 투여, 근육내 투여 또는 피하 투여를 포함한다. 추가로, 비경구 투여는 흡입 및 국소 투여를 포함한다.

따라서, 생물활성제는 국소적으로 투여되어 생물학적으로 활성인 물질이 제공되는 동물의 어떠한 점막, 예컨대, 코, 질, 눈, 입, 생식기, 폐, 위장관 또는 직장, 바람직하게는 코의 점막, 또는 입을 횡단할 수 있으며, 따라서, 비경구 투여는 또한 협측(buccal), 설하, 비강, 직장, 질 및 복강내 투여 뿐만 아니라 흡입 또는 장치

(installation)에 의한 폐 및 기관지 투여를 포함한다. 또한, 제제는 국소적으로 투여되어 피부를 횡단할 수 있다.

본 발명의 유리한 구현예에 따라서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제는 피하로 투여된다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제는 전신계로 투여된다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제는 주입에 의해 투여된다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제는 주사에 의해 투여된다.

본 개시내용의 일부 구현예에서, GIP 펩타이드 및/또는 GLP-1 수용체 효능제는 비경구적으로, 예를 들면, 피하, 근육내, 척수강내, 뇌내, 정맥내 및 피내 투여로 투여된다.

국소 치료

일 구현예에서, 본 발명에 따른 생물활성제는 국소 치료로서 사용될 수 있는데, 즉, 작용 부위(들)에서 직접 도입될 수 있다. 따라서, 생물활성제는 피부 또는 점막에 직접적으로 적용될 수 있거나, 또는 생물활성제는 작용 부위, 예를 들면, 질환이 있는 조직 내로 또는 질환이 있는 조직에 직접적으로 연결되는 말단 동맥 내로 주입될 수 있다. 이러한 투여형은 바람직하게는 혈관 뇌 장벽을 피한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] **실시예**

[0045] 실시예 1. 생체 내 연구

[0046] *시험된 펩타이드*

[0047] GIPR 길항제 GIP 펩타이드:

[0048] 화합물 1: EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-C16-이산/18K

[0049] (GIP(3-30)+Cex(31-39)[D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E]), 이는 16번 위치에서 라이신(천연의 사람 GIP의 번호매김이 고려되는 경우 18K)의 측쇄에 부착된 C16-이산를 지닌 서열 번호: 6에 상응한다.

[0050] 화합물 2: XGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-이산/18K

[0051] (GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E; N24E], 이는 링커 2xAEEAc+yGlu를 통해 16번 위치에서 라이신(천연의 사람 GIP의 번호매김이 고려되는 경우 18K)의 측쇄에 부착된 C18 이산를 지닌 서열 번호: 12에 상응한다.

[0052] GLP-1 효능제: 리라글루티드.

[0053] *물질 및 방법*

[0054] 시노몰구스 원숭이(cynomolgus monkey) 효능 연구를 중국에서 Kunming Biomed International(KBI)에 의해 수행하였다. 연구는 KBI의 동물 보호 및 이용 위원회(KBI's Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인되었다. 고 지방 식이(high fat diet; HFD)를 비만 시노몰구스 원숭이(마카카 파스시큘라리스(Macaca fascicularis), 수컷, >7.5 kg, 절식 글루코스 <90 mg/dL, 절식 인슐린 <60 μU/mL, >8세)를 KBI의 스톡 콜로니(stock colony)로부터 입수하였다. 동물 우리에서 광선을 12:12 시간 광:암 주기로 유지하였고, 주위 온도 및 습도 범위를 각각 18 내지 29℃ 및 30 내지 90%로 설정하였다. 원숭이를 동종(conspecific)과 시각적 및 청각적 접촉이 이루어지도록 정렬된 우리에 개별적으로 가두었다. 원숭이에게 환경 강화(environmental enrichment)용 우리 장남감을 제공하여 적절한 복지 및 심리적 안녕(psychological well-being)을 보장하였다.

[0055] 치료 상(treatment phase) 8일 전에, 원숭이에게 일반적으로 제공한 100g의 정의된 양과는 대조적인, KBI의 독점 HFD를 자유로이 제공하였다. 전체 치료상(42일) 및 세척 기간(washout period)(14일) 동안 원숭이에게 아침 9:00 내지 10:00에 제공된 50 g의 KBI 독점 표준 원숭이 식이, 오후 14:00 내지 15:00에 제공된 1개의 정규적인 사과(150 g), 및 저녁 16:00 내지 17:00에 제공된 자유로운 양의 KBI 독점 HF로 이루어진 1일 3끼 식사를 제공하였다. 물은 자유로이 제공하였다. 모든 사료는 오후 17:00에 회수되었으므로, 원숭이는 항상 밤새 절식되었다.

[0056] 시노몰구스 원숭이를 3주 동안 실험 과정에 적응/훈련되도록 한 다음 치료 시작 전에 1주 까지 연속된 훈련 및

자유로운 HFD의 도입으로 적응/훈련시켰다. 원숭이를 적응 데이타 세트를 기반으로 각각 10마리의 동물을 지닌 6개의 별개의 용량 그룹으로 무작위로 분류하였다.

[0057] 치료 기간 동안 모든 동물에게 아침 식사 후 각각의 시험 물질로 총 42일 동안 매일 제공하였다. 리라글루티드를 7일에 걸쳐 용량 증가 양식으로 제공하여 GLP-1R 효능작용과 관련된 오심 및 구토 문제를 피하였다. 리라글루티드의 최종 투여량은 0.03 mg/kg이었다. 화합물 1 투여량은 540 nmol/kg이었고, 화합물 2의 긴 반감기로 인하여, 이는 처음 연구 3일 동안 1440 nmol/kg에서 투여하여 화합물 1과 동시에 정체상 혈장 농도(steady state plasma concentration)에 도달시켰고, 나머지 39일 연구일 동안 투여량은 540 nmol/kg이었다. 동일한 농도를 조합 치료 그룹에 대해 화합물 1 + 리라글루티드 및 화합물 2 + 리라글루티드 각각으로 사용하였다. 모든 치료 그룹 및 비히클 그룹에게 개개 체중을 기반으로 주사 용적을 제공하였다. 치료 42일 후, 체중, 사료 섭취, 및 혈액/혈청 화학을 추가의 14일 세척 기간 동안 모니터링하였다. 혈액 수집 및 투여는 전체 연구에 대해 의식이 있는 원숭이에서 이루어졌다.

[0058] 매일 사료 섭취 측정을 적응 기간으로부터 세척 기간 말기까지 연구의 전체 기간 동안 기록하였다. 각각의 식사 시간 후, 남아있는 사료 모두를 제거하고 섭취를 남아있는 사료(left-over food)를 칭량함으로써 측정하였다.

[0059] 체중을 연구 기간 동안 3일 내지 4일마다 측정하였다. 원숭이를 진정시키지 않고 작은 이동 우리로 옮겨서 체중계로 수송하였다. 이동 우리 내의 원숭이를 칭량하기 전에 이동 우리의 자체 무게를 측정하였다. 원숭이를 이동 우리 내에서 2회 칭량하고 가장 가깝게는 0.1 kg까지 기록하였다.

[0060] 전체 혈액 샘플을 명시된 시점에 따라 밤새 절식 후 말초 동맥으로부터 수집하고 혈청 분리 튜브(serum separation tube; SST)로 직접 이동시켰다. 혈청을 4℃에서 2500 x g로 10분 동안 원심분리하여 분리하였다. 인슐린, CTX 및 PTH 수준을 Cobas e411 면역학 분석기(Immunology analyzer)를 사용하여 분석하였다. 다른 매개변수는 Roche C311 또는 C501 생화학 분석기를 사용하여 분석하였다.

[0061] *결과*

[0062] 모든 치료 그룹은 위약과 비교하여 보다 낮은 누적 에너지 섭취를 가졌다. 화합물 1 + 리라글루티드 및 화합물 2 + 리라글루티드는 모든 그룹의 에너지 흡수에서 가장 우세한 강하를 나타내었고(참고: 도 1a). 이로부터, 본 발명자의 GIP 길항제와 GLP-1 수용체 효능제 리라글루티드의 조합은 총 에너지 섭취에서 적어도 부가적인 효과를 가지는 것으로 결론지어질 수 있다.

[0063] 누적 에너지 섭취에서의 결과는 체중 감소에서의 결과와 일치한다. 위약 그룹은 마지막 치료일(42일째)에 9%의 총 평균 체중을 획득한 반면, 화합물 1 또는 화합물 2를 사용한 단독-치료(mono-treatment)는 연구 기간 동안 체중을 유지하였고, 이는 단독-치료 둘 다의 명확한 효능을 입증한다. 리라글루티드를 사용한 치료는 4%의 총 평균 체중 감소를 야기하였고 화합물 1 + 리라글루티드 및 화합물 2 + 리라글루티드를 사용한 치료는 각각 8% 및 9%(위약에 대해 17% 및 18%)의 평균 총 체중 감소를 야기하였다. 이러한 결과는 본 발명자의 GIP 길항제와 GLP-1 수용체 효능제 리라글루티드의 조합이 리라글루티드를 단독으로 사용한 치료보다 체중 감소에 있어 보다 효율적임을 명확하게 나타낸다.

[0064] 체중 감소는 인슐린 민감성 및 지질 프로파일에서 증진을 유발하는 것으로 잘 알려져 있으므로, 약물이 체중 감소하에서 이러한 매개변수에 직접적으로 영향을 미치는지의 여부를 평가하는 것을 흔히 어렵다. 본 연구에서, 화합물 1 또는 화합물 2의 단독 치료요법으로 치료한 비만 NHP는 위약-치료된 동물에서 관찰된 체중 획득에 대해 보호되었고 중요하게는, 연구 기간 전체에서 체중의 변화를 야기하지 않았다. 이는 다음의 데이타를 해석하는데 중요하다.

[0065] 인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 평가(Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; HOMA-IR)를 계산하였고 최대 인슐린 민감성을 지닌 치료 그룹의 경우 인슐린 민감성에 대한 증진이 조합 그룹에서 관찰되었음을 나타낸다(43일째에 평균 HOMA-IR은 위약, 리라글루티드, 화합물 1, 화합물 1+리라글루티드, 화합물 2, 및 화합물2+리라글루티드, 각각에 대해 25.1, 11.2, 13.0, 6.2, 12.7, 및 5.8이었다)(참고: 도 1c). 중요하게도, 화합물 1 및 화합물 2 둘 다는 연구 기간 전체에서 체중-안정성이었고, 인슐린 민감성에서의 효과는 체중 손실과는 별개이었다.

[0066] 화합물 1을 단독으로 또는 리라글루티드와 함께 치료한 동물은 절식 트리글리세리드가 감소하였다(참고: 도 1d). 조합 그룹 둘 다는 치료 22일 후 유의적인 감소에 도달하였고, 이는 절식 트리글리세리드를 저하시키는데 있어서 GIPR 길항작용과 GLP-1 효능작용 사이에 의적어도 부가성이 있음을 나타낸다. 중요하게도, 화합물 1 치료 그룹 둘 다에서, 어떠한 다른 치료 그룹에서 관찰되지 않은 ldl-C를 저하시키는 경향성이 존재하였다(도 1e

및 1f). 예비용량(predose)으로부터 LDL-c에서의 개개 변화%를 계산하는 것은, 위약 그룹 및 GLP-1 그룹이 연구 기간 동안 증가된 LDL 수준을 가졌지만 LDL-c에서 26% 및 43% 감소가 화합물 1 및 화합물 1 + 리라글루티드-그룹 각각에서 도달하였음을 나타낸다. 흥미롭게도, 트리글리세리드 및 LDL-c에서 화합물 1의 효과가 또한 단독치료된 그룹에서 관찰되므로, 이러한 증진은 체중-감소와는 별개이다.

[0067] 연구 동안, 거대한 수(large battery)의 안전성 생물마커, 예를 들면, 골 물질대사, 간 기능 및 혈액학의 마커의 거대 배터리(large battery)를 평가하였고, 혈액학 및 정상 범위를 벗어난 변화는 검출되지 않았다.

[0068] **서열 개관**

[0069] EGTFISEYSAibAN1eEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 1; GIP(3-30) [D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E],

[0070] EGTFISEYSIAibMEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 2; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

[0071] EGTFISDYSIAibMDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 3; GIP(3-30) [A13Aib;H18K;N24E],

[0072] EGTFISDYSIAibLDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 4; GIP(3-30) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

[0073] EGTFISDYSIAibN1eDKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 5; GIP(3-30) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

[0074] EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 6; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0075] EGTFISEYSIAibN1eEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 7; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0076] EGTFISEYSIALEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 8; GIP(3-30) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0077] EGTFISEYSIAN1eEKIKQQEFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 9; GIP(3-30) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0078] EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 10; GIP(3-30)

[0079] [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;N24E],

[0080] **X**GTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 11; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0081] **X**GTFIS**E**YSI**AibN1eE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 12; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0082] **X**GTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 13; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0083] **X**GTFIS**E**YSI**AibME**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 14; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0084] EGTFIS**E**YSI**AibME**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 15; GIP(3-30)[D9E;A13Aib;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0085] EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 16; GIP(3-30) [D9E;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0086] EGTFIS**E**YSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 17; GIP(3-30) [D9E;A13Aib; M14L;H18K;N24E],

[0087] **X**GTFISDYSI**Aib**MDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 18; GIP(3-30) [E3글루타르산(X);A13Aib;H18K;N24E],

[0088] H*Aib*EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVRGRG; 서열 번호: 19; 세마글루티드,

[0089] **X**GTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 20; GIP(3-30) [E3석신산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0090] **X**GTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 21; GIP(3-30) [E3아디프산(X);D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

[0091] HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; 서열 번호: 22; 엑세나티드,

[0092] HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPSKKKKKK; 서열 번호: 23; 릭시세나티드,

[0093] HGEGX$_1$FX$_2$SDVSSYLEGQAAKEFX$_3$DAWLVKGR; 서열 번호: 24; 알비글루티드 [X$_1$은 알로-트레오닌(allo-threonine)이고; X$_2$는 알로-트레오닌이고; X$_3$은 aIle(알로 이소루이신(allo-isoleucine)이다)],

[0094] HAEGTFTSDVSSYLEGQAA**K**EFIAWLVKGRG; 서열 번호: 25; 리라글루티드;

[0095] HX$_1$EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKX$_2$R; 서열 번호: 26; 타스포글루티드 [X$_1$은 Aib이고; X$_2$는 Aib이다],

[0096] HGEGTFTSDVSSYLEEQAAKEFIAWLVKGGGGGGGSGGGGSGGGGSAESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEV QFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG; 서열 번호: 27; 둘라글루티드,

[0097] HAEATFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR; 서열 번호: 28; A10-hGLP-1(7-36),

[0098] HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG; 서열 번호: 29; Ex4(1-30),

[0099] DLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; 서열 번호: 30; Ex4(9-39),

[0100] DLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGG; 서열 번호: 31; Ex4(9-30),

[0101] HDEFERHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG; 서열 번호: 32; hGLP-1 (hGLP-1(1-37)과 동일),

[0102] HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR; 서열 번호: 33; hGLP-1(7-36),

[0103] HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG; 서열 번호: 34; hGLP-1(7-37),

[0104] HDEFERHAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR; 서열 번호: 35; hGLP-1(1-36),

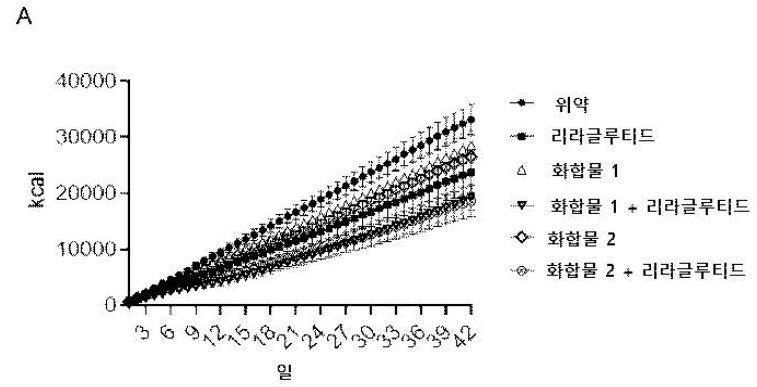
[0105] EGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR; 서열 번호: 36; hGLP-1(9-36),

[0106] AAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR; 서열 번호: 37; A7-hGLP-1(7-36),

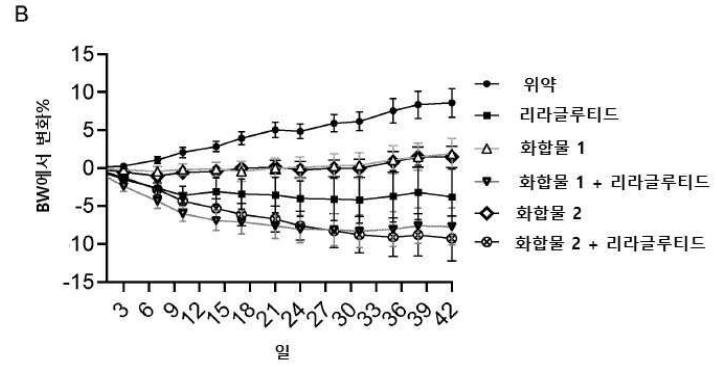
[0107] EGTFISEYSIAMEKIKQQDFVEWLLAQKPSSGAPPPS; 서열 번호: 38; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;D15E;H18K;N24E].

도면

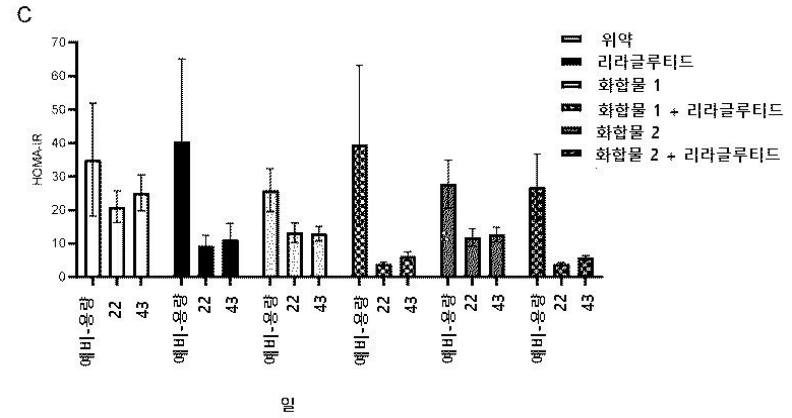
도면1a



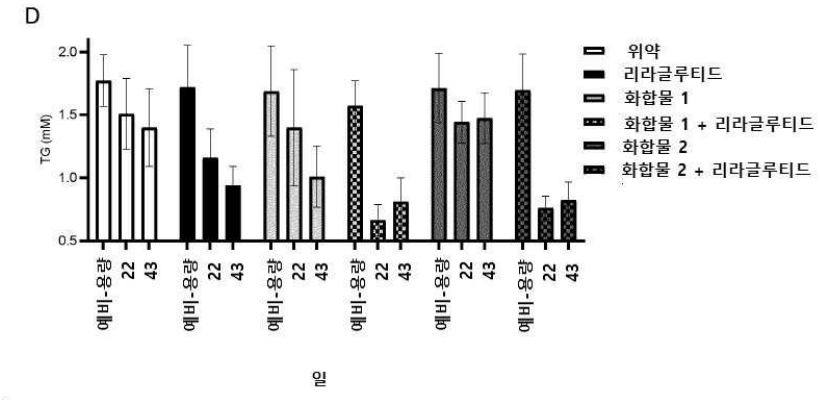
도면1b



도면1c

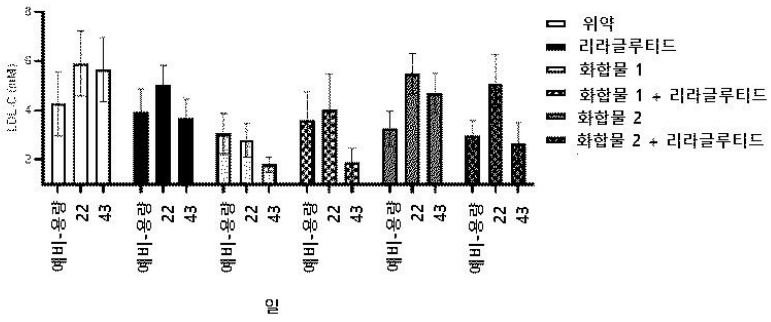


도면1d

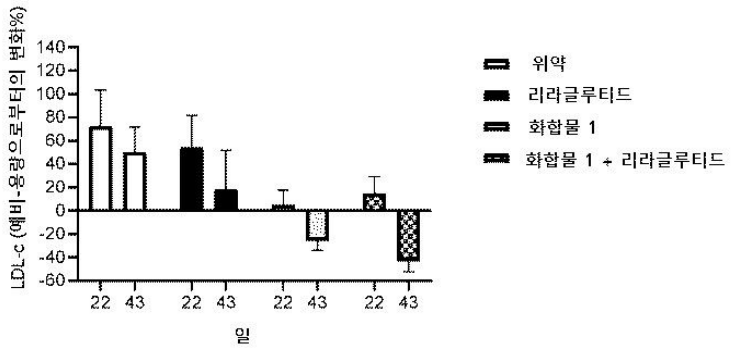


도면1e

E



도면1f



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Antag Therapeutics ApS

<120> Treatment of obesity and obesity-related disorders

<130> P6007PC00

<150> EP 21178712.2

<151> 2021-06-10

<160> 38

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa = Norleucine

<400> 1

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Xaa Ala Xaa Glu Lys Ile Lys

1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 2

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 2

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Ile Xaa Met Glu Lys Ile Lys

1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 3

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 3

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

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

Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 4

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 4

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

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

Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 5

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa = Norleucine

<400> 5

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

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

Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 6

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 6

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

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

Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 7

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa = Norleucine

<400> 7

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

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

Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 8

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(37)

<223> Peptide

<400> 8

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

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

Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 9

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa = Norleucine

<400> 9

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Ile Ala Xaa Glu Lys Ile Lys

1 5 10 15

Gln Gln Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 10

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 10

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

1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 11

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Glutaric acid is attached to the N-terminus of this residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 11

Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Ile Xaa Leu Glu Lys Ile Lys Gln

1 5 10 15

Gln Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 12

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Glutaric acid is attached to the N-terminus of this residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = Norleucine

<400> 12

Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Ile Xaa Xaa Glu Lys Ile Lys Gln

1 5 10 15

Gln Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 13

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Glutaric acid is attached to the N-terminus of this residue

<400> 13

Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Ile Ala Leu Glu Lys Ile Lys Gln

1 5 10 15

Gln Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 14

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Glutaric acid is attached to the N-terminus of this residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 14

Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Ile Xaa Met Glu Lys Ile Lys Gln

1 5 10 15

Gln Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 15

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 15

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

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

Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 16

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(37)

<223> Peptide

<400> 16

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

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

Ala Pro Pro Pro Ser
35

<210> 17

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 17

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

1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 18

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Glutaric acid is attached to the N-terminus of this residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 18

Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Xaa Met Asp Lys Ile Lys Gln

1 5 10 15

Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 19

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 19

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Arg Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 20

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Succinic acid is attached to the N-terminus of this residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 20

Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Ile Xaa Leu Glu Lys Ile Lys Gln

1 5 10 15

Gln Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 21

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Adipic acid is attached to the N-terminus of this residue

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (10)..(10)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 21

Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Ile Xaa Leu Glu Lys Ile Lys Gln

1 5 10 15

Gln Glu Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly Ala

20 25 30

Pro Pro Pro Ser

35

<210> 22

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(39)

<223> Peptide

<400> 22

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 23

<211> 44

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(44)

<223> Peptide

<400> 23

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Ser Lys Lys Lys Lys Lys Lys

35 40

<210> 24

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa = Allo-threonine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (7)..(7)

<223> Xaa = Allo-threonine

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa = Allo-isoleucine

<400> 24

His Gly Glu Gly Xaa Phe Xaa Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Xaa Asp Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 25

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(31)

<223> Peptide

<400> 25

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 26

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (2)..(2)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (29)..(29)

<223> Xaa = 2-Aminoisobutyric acid

<400> 26

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Xaa Arg

20 25 30

<210> 27

<211> 275

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(275)

<223> Peptide

<400> 27

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Glu

35 40 45

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
50 55 60
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
65 70 75 80
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
85 90 95
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
100 105 110

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
115 120 125
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
130 135 140
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
145 150 155 160
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
165 170 175

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
180 185 190
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
195 200 205
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
210 215 220
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr
225 230 235 240

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
245 250 255
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
260 265 270
Ser Leu Gly
275

<210> 28

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(30)

<223> Peptide

<400> 28

His Ala Glu Ala Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 29

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(30)

<223> Peptide

<400> 29

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly

20 25 30

<210> 30

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(31)

<223> Peptide

<400> 30

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu

1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

20 25 30

<210> 31

<211> 22

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(22)

<223> Peptide

<400> 31

Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu

1 5 10 15

Trp Leu Lys Asn Gly Gly

20

<210> 32

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(37)

<223> Peptide

<400> 32

His Asp Glu Phe Glu Arg His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val

1 5 10 15

Ser Ser Tyr Leu Glu Gly Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu

20 25 30

Val Lys Gly Arg Gly

35

<210> 33

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(30)

<223> Peptide

<400> 33

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 34

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(31)

<223> Peptide

<400> 34

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly

20 25 30

<210> 35

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(36)

<223> Peptide

<400> 35

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

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

Val Lys Gly Arg
35

<210> 36

<211> 28

<212> PRT

<213
> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(28)

<223> Peptide

<400> 36

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

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

<210> 37

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(30)

<223> Peptide

<400> 37

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

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg

20 25 30

<210> 38

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artificial Sequence

<220><221> PEPTIDE

<222> (1)..(37)

<223> Peptide

<400> 38

Glu Gly Thr Phe Ile Ser Glu Tyr Ser Ile Ala Met Glu Lys Ile Lys

1 5 10 15

Gln Gln Asp Phe Val Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser Ser Gly

20 25 30

Ala Pro Pro Pro Ser

35