

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 156223 B



(21) Patentansøgning nr.: 2885/81

(51) Int.Cl.⁴

C 07 K 7/10

(22) Indleveringsdag: 30 jun 1981

A 61 K 37/28

(41) Alm. tilgængelig: 02 jan 1982

(44) Fremlagt: 10 jul 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 01 jul 1980 DK 2831/80

(71) Ansøger: *Novo Industri A/S; Patent- og Varemærkeafdelingen; Novo Alle; 2880 Bagsværd, DK

(72) Opfinder: Behrend Friedrich *Lundt; DK, Karin Damm *Jørgensen; DK, Nils Langeland *Johansen; DK, Frederik Christian

*Grønvald; DK, Erik Kai *Frandsen; DK, Alister James *Moody; DK, Jan *Markussen; DK

(74) Fuldmægtig: -

(54) Glucagonlignende peptider til anvendelse som spasmolytiske midler ved diagnosticering

(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer. J. Biol. Chem., 247, no. 7 (1972),
2132-2138 Abstract Sixth International
Congress of Bio = chemistry (1964),
142, 2-24.
Europ. J. of Pharmacol., 90 (1983),
315-323.

(57) Sammendrag:

2885-81

Peptider med formlen (I)

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-
5 10
Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-R²,
15 20
hvor R² er -OH, peptidkæden -Phe-Val-Gln-Trp-Leu eller
25
-Met-Asn-Thr eller en tilsvarende peptidkæde, som er
identisk med de to sidstnævnte peptidkæder, men med det
forbehold, at én eller flere af aminosyrerne er udeladt,
eller salte deraf, blandt hvilke nogle er hidtil ukendte,
kan anvendes som diagnostikum, f.eks. ved galde- og urin-
vejssten, spasmer i fordøjelsessystemet og mavesår.

Forbindelserne I udviser samme spasmolytiske
virkning og samme inhiberende virkning på mavesyresekre-
tion som glucagon, men har ingen eller ubetydelig meta-
bolisk virkning.

DK 156223 B

Den foreliggende opfindelse angår glucagonlignende peptider med den almene formel I

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-
Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-R (I)

- 5 hvor R betegner OH, peptidkæden -Phe-Val-Gln-Trp-Leu eller -Met-Asn-Thr eller en peptidkæde, som er identisk med en af de to sidstnævnte peptidkæder, med det forbehold, at én eller flere af aminosyreenhederne er udeladt, eller salte deraf til anvendelse som spasmolytiske midler ved diagnosticering.
- 10 Det er kendt, at glucagon, som er et polypeptidhormon bestående af 29 aminosyrer, udviser flere farmakologiske virkninger. Anvendelsen af glucagon til behandlingen af hypoglykæmi skyldes forbindelsens metaboliske virkning. Glucagon udviser endvidere en spasmolytisk virkning på glat muskulatur. Det har
- 15 nu overraskende vist sig, at forbindelser med formel I kvantitativt udviser samme spasmolytiske virkning som glucagon, selv om forbindelser med formel I ikke udviser nogen eller kun en mindre, ubetydelig metabolisk virkning. Forbindelser med formel I kan således betragtes som overlegne i forhold til glucagon,
- 20 når der kun ønskes en spasmolytisk virkning.

- Det har f.eks. vist sig, at glucagon₁₋₂₁, glucagon₁₋₂₆ og des(22-26)glucagon in vitro med hensyn til inhiberende virkning på amplituden af elektrisk stimulerede marsvine-ileumskontraktioner har omtrentlig samme aktivitet som glucagon, jfr. Europ.J.Pharmacol. 90 (1983), side 318, tabel 1. 10^{-5} M glucagon giver $83 \pm 4\%$ ($X \pm sd$, $N = 3$) inhibering sammenlignet med $78 \pm 5\%$ for glucagon₁₋₂₁. Virkningen af 10^{-6} M er henholdsvis $50 \pm 3\%$ og $52 \pm 5\%$ og af 10^{-7} M: $27 \pm 3\%$ for hvert peptid.
- 25

- 30 Glucagon₁₋₂₁ har endvidere omtrentlig samme aktivitet som glucagon med hensyn til reducerende virkning på intestinal motilitet in vivo på kaniner. 100 - 200 µg glucagon og 77 - 154 µg glucagon₁₋₂₁, som administreres intravenøst som bolusinjek-

tion til anæsteserede kaniner vejende 2,5 - 3,0 kg, giver en inhibering af intestinal motilitet, som begynder 1 minut efter administreringen, og som varer ca. 10 min.

De metaboliske virkninger af glucagon₁₋₂₁, glucagon₁₋₂₆ og des(22-26)glucagon er, når de eksemplificeres ved deres lipolytiske virkning in vitro på frie fedtceller fra rotter og deres virkning in vitro på aktiveringen af adenylatcyclase, ubetydelige sammenlignet med glucagons metaboliske virkninger, jfr. nedenstående forsøg F, tabel 2. Der er ikke fundet 10 metaboliske virkninger efter administrering til rotter in vivo.

Det er vist, at glucagon frigør insulin fra isoleret, perfunderet rottepancreas, men glucagon₁₋₂₁ har ikke en sådan effekt, når det infunderes til samme koncentration som glucagonet. Glucagon₁₋₂₁ giver endvidere ikke - i modsætning til glucagon - hyperglykæmi eller frigør insulin in vivo hos rotter. 15

Glucagon₁₋₂₁ og glucagon er omtrentlig ækvipotente med hensyn til relaxerende virkning på submaximalt kontraherede kaningaldeblærepræparater in vitro.

Opfinderne har dokumenteret, at glucagon₁₋₂₁, glucagon₁₋₂₆ og des(22-26)glucagon har spasmolytisk virkning og har ingen eller meget ringe metabolisk virkning. Endvidere er det kendt, at glucagon har både spasmolytisk og metabolisk virkning. Når det er dokumenteret, at glucagon₁₋₂₁ og glucagon₁₋₂₆ har de patentbegrundende, overraskende egenskaber, er det også sandsynliggjort, at bl.a. glucagon₁₋₂₂, glucagon₁₋₂₃, glucagon₁₋₂₄ og glucagon₁₋₂₅ har samme egenskaber. Når det yderligere er dokumenteret, at des(22-26)glucagon har samme egenskaber, er det også sandsynliggjort, at bl.a. des(22-27)glucagon og des(22-28)glucagon har samme egenskaber. 25

Forbindelser med formel I eller salte deraf kan f.eks. anvendes ved radiologisk (røntgenundersøgelse), endoskopisk (direkte iagttagelse af mave- og tarmområdet) og hysterosalpingografisk diagnosticering. 30

Forbindelser med formel I kan omdannes til ved diagnosticering anvendelige præparater og kan administreres, fortrinsvis til mennesker, analogt med kendte metoder. 35

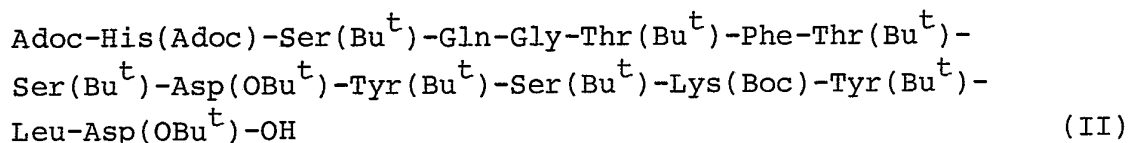
Forbindelser med formel I eller salte deraf kan ved diagnosticering anvendes analogt med anvendelsen af glucagon til samme formål. Forbindelser med formel I eller salte deraf kan administreres intravenøst, intramuskulært eller subkutant i 5 doser i området fra ca. 1 til ca. 1000 µg/kg legemsvægt, fortrinsvis fra ca. 10 til ca. 100 µg/kg legemsvægt, selv om der kan administreres lavere eller højere doser. Den påbudte dosis afhænger af patientens tilstand og behandlingens varighed.

Forbindelser med formel I kan eventuelt administreres 10 oralt, f.eks. ved anvendelse af særlige tilsætninger.

Til parenteral administrering opløses forbindelser med formel I i destilleret vand, og pH-værdien indstilles på ca. 6 - ca. 8. Til lettelse af en frysetørring og til opnåelse af et egnet produkt kan der sættes lactose til opløsningen. 15 Opløsningen sterilfiltreres og fyldes i hætteglas. Derefter frysetørres opløsningen, og hætteglassene lukkes under aseptiske betingelser.

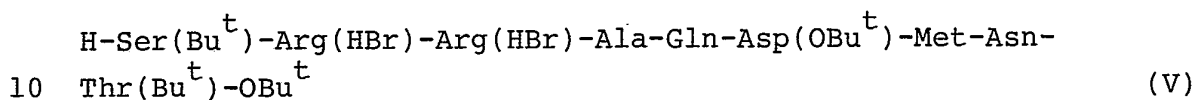
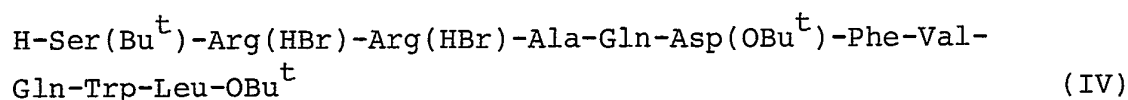
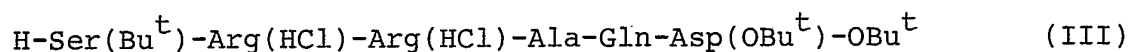
Forbindelser med formel I og salte deraf kan fremstilles under anvendelse af metoder, som generelt er kendt 20 inden for peptidsyntese. Forbindelser med formel I kan - kort angivet - opbygges ud fra et beskyttet glucagonfragment, f.eks. beskyttet glucagon₁₋₁₅, og et beskyttet peptid indeholdende de resterende aminosyreenheder i den ønskede forbindelse med formelen I. Fremstilling af beskyttet glucagon₁₋₁₅ er beskrevet i 25 Res.Discl. 1979, 247. Peptider indeholdende flere end aminosyreenhederne 16 - 21 i glucagon kan opbygges ud fra et beskyttet glucagonfragment, f.eks. beskyttet glucagon₁₆₋₂₁, og et beskyttet peptid indeholdende de resterende aminosyreenheder. Anvendelsen af egnede beskyttelsesgrupper og aktiveringer under 30 peptidsynteserne er kendt for fagmanden. Det foretrækkes at anvende beskyttelsesgrupper, som let kan fjernes.

Glucagon₁₋₂₁, glucagon₁₋₂₆ og des(22-26)glucagon kan således fremstilles ved at koble det beskyttede glucagonfragment med formelen II



med de beskyttede glucagonfragmenter med formlen henholdsvis

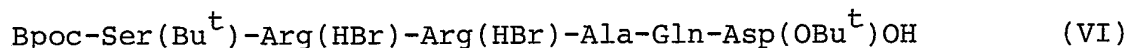
5 III, IV eller V



ved den blandede anhydridmetode under anvendelse af isobutylchlorformiat. Fra de på denne måde vundne, fuldt beskyttede peptider kan beskyttelsesgrupperne fjernes under sure betingelser, f.eks. ved behandling med trifluoreddikesyre indeholdende

15 10% 1,2-ethandithiol. De rå peptider kan renses ved ionbytterkromatografering, f.eks. QAE-Sephadex® A-25, efterfulgt af en afsaltning, f.eks. gelfiltrering på Sephadex® G-25. De rensede peptider kan isoleres ved frysetørring. De beskyttede glucagonmellemproduktfragmenter med formlen IV og V kan fremstilles ved

20 kobling af det beskyttede glucagonfragment med formlen VI



med de beskyttede glucagonfragmenter med formlen henholdsvis VII eller VIII

H-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-OBu^t (VII)

H-Met-Asn-Thr(Bu^t)-OBu^t (VIII)

under anvendelse af den blandede anhydridmetode, hvorefter den N-terminale Bpoc-gruppe kan fjernes selektivt under milde, sure betingelser, f.eks. ved behandling med HCl (0,2N) i methanol/
5 N,N-dimethylformamid.

De beskyttede peptidfragmenter med formlen III, VI, VII og VIII kan fremstilles ved trinvis forlængelse af kæden under anvendelse af konventionelle metoder, såsom den aktive
10 estermetode eller den blandede anhydridmetode til kobling.

Peptider med formel I, hvor R betegner en peptidkæde, der er identisk med en af de to peptidkæder -Phe-Val-Gln-Trp-Leu og -Met-Asn-Thr, i hvilken dog én eller flere af aminosyreenhederne er udeladt, kan fremstilles på tilsvarende måde som be-
15 skrevet ovenfor, med den undtagelse, at én eller flere af de pågældende aminosyreenheder udelades i de beskyttede peptidfragmenter med formel VII og VIII.

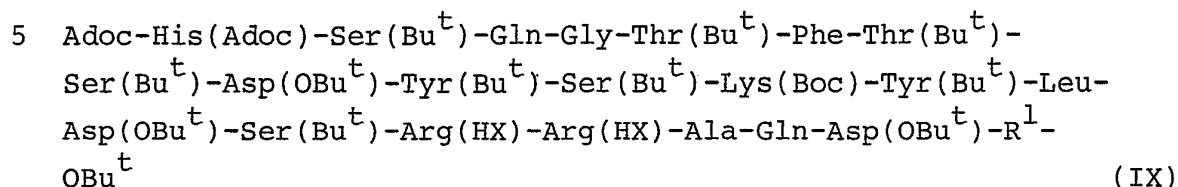
En fremgangsmåde til fremstilling af glucagon₁₋₂₁ er beskrevet i J.Biol.Chem. 247, nr. 7, 2132 - 2138 (1972), nemlig
20 fordøjelse af svine-, okse- eller fåreglucagon med carboxypeptidase A. Glucagon₁₋₂₆ er kendt fra Metabolism 25, Suppl. 1, 1315 - 1316 (1976).

Som eksempler på specifikke forbindelser med formlen I kan angives forbindelser med formel I, hvor R er Phe, Val,
25 Gln, Trp, Leu, Met, Asn eller Thr. En foretrukken forbindelse med formlen I er glucagon₁₋₂₁, idet den udviser ekstra gode egenskaber, og idet den let kan fremstilles, f.eks. ud fra naturligt glucagon.

Forbindelser med den almene formel I'

30 His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-
Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-R' (I')

hvor R' har samme betydning som R, med de forbehold, at R' ikke betegner -Phe-Val-Gln-Trp-Leu eller OH, kan - kort angivet - fremstilles ved at behandle en forbindelse med den almene formel IX



10 hvor R¹ betegner peptidkæden -Phe-Val-Gln-Trp-Leu-, fra hvilken
 én eller flere af aminosyreenhederne er udeladt, peptidkæden
 -Met-Asn-Thr(Bu^t)- eller en peptidkæde, som er identisk med
 sidstnævnte peptidkæde, med det forbehold, at én eller flere af
 aminosyreenhederne er udeladt, og X betegner chlor eller brom,
 med en syre såsom trifluoreddikesyre.

15 Som eksempel på salte af forbindelser med formel I
 kan angives natrium-, kalium-, magnesium-, kalcium- og zink-
 salte og syreadditionssalte med organiske eller uorganiske
 syrer såsom myresyre, methansulfonsyre, saltsyre og svovlsyre.
 Foretrukne salte af forbindelser med formel I er physiologisk
 20 og farmaceutisk tolerable salte.

Præparater indeholdende en forbindelse med formel I
 eller et salt deraf kan også indeholde ét eller flere farmaceu-
 tisk tolerable bærestoffer, fortyndingsmidler, fortrinsvis
 vand, og/eller tilsætningsstoffer. Som eksempler på sådanne
 25 bærestoffer kan angives konventionelle konserveringsmidler,
 f.eks. p-hydroxybenzoesyremethylester og -propylester, og na-
 triumchlorid.

Den heri anvendte nomenklatur er i overensstemmelse
 med den, der er angivet i J.Biol.Chem. 247, 977 - 983 (1972),
 30 og Biochem.J. 104, 17 - 19 (1967). For kortheds skyld er glucagon-(1-21)-heneicosapeptid heri betegnet glucagon₁₋₂₁, glucagon-(1-26)-hexacosapeptid er betegnet glucagon₁₋₂₆ og des-pentapeptid-(22-26)-glucagon er betegnet des(22-26)glucagon.

Bpoc betegner 1-(biphenyl-4-yl)-1-methylethoxycarbonyl, Adoc betegner 1-adamantyloxycarbonyl, Bu^t betegner tertiært butyl, og Boc betegner tert.butyloxycarbonyl.

Opfindelsen belyses nærmere ved følgende eksempler:

5 Eksempel 1

des(22-26)glucagon.

1 g Adoc-His(Adoc)-Ser(Bu^t)-Gln-Gly-Thr(Bu^t)-Phe-Thr(Bu^t)-Ser(Bu^t)-Asp(OBu^t)-Tyr(Bu^t)-Ser(Bu^t)-Lys(Boc)-Tyr(Bu^t)-Leu-Asp(OBu^t)-Ser(Bu^t)-Arg(HBr)-Arg(HBr)-Ala-Gln-Asp(OBu^t)-Met-Asn-Thr(Bu^t)-OBu^t opløses i 25 ml trifluoreddikesyre indeholdende 10% 1,2-ethandithiol, og reaktionsblandingen lades henstå ved 15°C i 3 timer. Der tilsættes derefter langsomt 200 ml tetrahydrofuran, og bundfaldet isoleres, vaskes med tetrahydrofuran og tørres i vakuum. Det resulterende produkt kan renses ved ionbytterkromatografering på QAE-Sephadex® A-25 og afsaltes ved gelfiltrering på Sephadex® G-25.

Eksempel 2

Et præparat til parenteral administrering indeholdende 1 mg glucagon₁₋₂₁ pr. ml kan fremstilles på følgende måde:

1 g glucagon₁₋₂₁ og 99 g lactose opløses i én liter destilleret vand, og pH-værdien indstilles på 7,0. Derefter sterilfiltreres opløsningen. Den sterile opløsning fyldes i 10 ml's hætteglas på en sådan måde, at hvert hætteglas indeholder 1,0 ml opløsning. Opløsningerne frysetørres derefter, og hætteglassene lukkes under aseptiske betingelser.

Produktet i hætteglassene skal før administreringen opløses i 1,0 ml sterilt vand.

Eksempel 3

Et præparat til parenteral administrering indeholdende 10 mg glucagon₁₋₂₁ pr. ml kan fremstilles på følgende måde:

10 g glucagon₁₋₂₁ og 90 g lactose opløses i én liter
5 destilleret vand, og opløsningen fremstilles på analog måde som beskrevet i eksempel 2.

Forsøg A: Spasmolytisk effekt

En hankanin, som vejer 2,56 kg, anæsteseres med nembutal efter at have fastet natten over. Positionen for den bal-
10 lon, der anvendes til måling af intestinal motilitet, er 1 m fra pylorus i jejunum. Motiliteten registreres før og efter intravenøs administrering af 77 µg glucagon₁₋₂₁ i 1 ml 0,9% saltvand indeholdende 0,1% humant serumalbumin. Den opnåede effekt er nær atoni i tarmen. Effekten begynder 1 minut efter admini-
15 strering og varer 11 minutter.

Forsøg B: Spasmolytisk effekt

En hankanin, som vejer 2,32 kg, behandles med følgende doser som beskrevet i eksempel A:

77 µg glucagon₁₋₂₁ i 1 ml af den i forsøg A angivne
20 opløsning gav intravenøst ingen målelig spasmolytisk effekt.

154 µg glucagon₁₋₂₁ i 1 ml af den i forsøg A angivne opløsning havde intravenøst tvivlsom virkning. 308 µg glucagon₁₋₂₁ i 1 ml af ovennævnte opløsning havde en tydelig spasmolytisk effekt, idet den næsten gav fuldstændig atoni. Effekten
25 begyndte 2 1/2 minut efter administreringen og varede 6 minutter.

Til sammenligning administreredes glucagon til samme kanin. 200 µg glucagon havde intravenøst ingen målelig effekt, men 400 µg glucagon gav imidlertid en tydelig effekt, der var sammenlignelig med den effekt, som 308 µg glucagon₁₋₂₁ gav.

5 Forsøg C: Akut toxicitet

10 mg glucagon₁₋₂₁ administreret intravenøst som bolus til NMRI-mus, som vejer 20 g (d.v.s. en dosis på 500 mg/kg legemsvægt), havde ingen skadelig virkninger. Der skete ingen dødsfald.

10 Forsøg D: Spasmolytisk virkning

Fem marsvin (hanner og hunner), som vejede 300 - 350 g, blev dræbt med et slag mod hovedet efterfulgt af afblødning. 2 cm ileum-segmenter oralt fra ampulla blev anbragt i et 15 ml organbad indeholdende en Tyrode-opløsning, som ved 37°C blev gennemboblet med 95% O₂ og 5% CO₂. Vævene blev sat op med en tension på 1 g. Reaktionen over for transmural stimulering blev optegnet under anvendelse af en absorberingskile og en photoelektrisk transducer (Devices), som var forbundet til en Kipp & Zonen-skriver. Submaksimale twitch-respons blev opnået ved stimulering ved 1 - 5 V under anvendelse af platinelektroder og en Grass-stimulator. Pulshastigheden var 0,2 pps, og pulsvarigheden var 50 ms. Rumfang på 100 µl blev tilsat til opnåelse af de endelige præparatkoncentrationer i badet.

Resultatet af undersøgelsen blev, at den relative aktivitet af glucagon₁₋₂₆ og des(22-26)glucagon på inhiberingen af elektrisk stimuleret marsvineileum in vitro er 100% sammenlignet med glucagons tilsvarende virkning.

Forsøg E: Metabolisk virkning

- Glucagon, der blev administreret intravenøst til rotter som en bolusinjektion i en dosis på 1 mg/kg, bevirkede sammenlignet med placebo en signifikant forøgelse af blodglucose- og plasma-IRI- (immunoreaktivt insulin) niveauet (se nedenstående tabel 1). En moderat forøgelse i blodglucose-niveauet hos de rotter, der var blevet behandlet med placebo i løbet af forsøgsperioden, skyldtes det stress, rotterne var udsat for, når der blev taget blodprøver fra orbital plexus.
- 5
- 10 Plasma-IRI- og blodglucoseniveauet steg signifikant hos de rotter, der var behandlet med glucagon.

- I modsætning hertil forårsagede glucagon₁₋₂₁ administreret intravenøst i ækvimolære doser (dvs. 0,77 mg/kg) ikke nogen forøgelse af blodglucose- eller plasma-IRI-niveauerne sammenlignet med administration af placebo (jfr. tabel 1).
- 15
- Plasma- IRI-niveauet hos gruppen, der fik glucagon₁₋₂₁, var lidt højere end niveauet hos placebo-gruppen. Niveauet var imidlertid også lidt højere allerede før behandlingen, men forskellene var ikke signifikante.

Tabel 1

Virkning på blodglucose og plasma-IRI hos fodrede rotter							
Minutter efter intravenøs dosering til tiden 0 minutter							
	-5	2	5	10	15	30	60
5 <u>Blodglucose, mg/100 ml X ± S.E.M.</u>							
Glucagon	94±2	116± 5	128± 4 ^a	134± 3 ^a	137±4 ^a	146± 6 ^b	112±2
Placebo	89±3	107± 3	112± 3	117± 4	115±4	108± 4	125±5
Glucagon ₁₋₂₁	101±3	111± 6	113± 5	122± 5	126±9	130± 6	129±5
Placebo	102±4	115± 2	119± 3	126± 4	125±5	127± 6	126±3
10 <u>Plasma IRI, µU/ml, X ± S.E.M.</u>							
Glucagon	19±4	95±18 ^a	98±19 ^a	82±16 ^a	67±9 ^b	53±15	17±5
Placebo	17±4	25± 3	28± 7	23± 3	20±3	22± 3	25±2
Glucagon ₁₋₂₁	32±3	30± 3	33± 3	35± 6	43±8	38± 7	30±2
Placebo	13±2	20± 3	20± 3	22± 4	24±4	22± 4	16±4

15 ^a P mindre end 0,5; ^b P mindre end 0,01 (Students test)

Forsøg F: Lipolytisk virkning og adenylatcyclaseaktivering

Adenylatcyclaseaktiviteten i rotteleverplasmamembraner blev bestemt ved måling af omdannelsen af [α -³²P]ATP til [³²P]cAMP. Testmediet indeholdt [α -³²P]ATP (40 µCi/ml), ATP (0,1 mmol/l), MgCl₂ (5 mmol/l), KCl (10 mmol/l), 3-isobutyl-1-methylxanthin (1 mmol/l), cAMP (1 mmol/l), GTP (50 µmol/l), creatinkinase (1 mg/ml), creatinphosphat (30 mmol/l), humant serumalbumin (0,1%) og leverplasmamembraner (0,1 - 0,2 mg protein/ml) i Tris 50 mmol/l, pH 7,6. Det totale reaktions-

20 rumfang var 100 µl, og membranerne blev inkuberet ved 30°C i 15

25 minutter. Reaktionen blev stoppet, og cAMP blev rensset som

beskrevet af Salomon et al. (Anal.Biochem. 58, 541 - 548 (1974)) under anvendelse af Dowex^{VM}-50 og neutral aluminiumoxydchromatografering.

Den lipolytiske aktivitet af glucagon og glucagonanaloger blev bestemt ved måling af glycerolfrigørelsen fra frie fedtceller i løbet af 60 minutters inkubering. Cellerne blev fremstillet fra epididymalfedtpuder fra Wistar-rotte, jfr. Horm.Metab.Res. 5, 196 - 199 (1973).

De opnåede resultater fremgår af nedenstående tabel
10 2.

Tabel 2

Forbindelse	Adenylatcyclase- aktivering, %	Lipolyse, %
Glucagon ₁₋₂₆	0,16	0,20
15 des(22-26)glucagon	< 0,001	0,01
Glucagon	100	100

PATENTKRAV:

1. Glucagonlignende peptider til anvendelse som spasmolytiske midler ved diagnosticering, kendetegnet ved, at de har den almene formel I

5 His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-
Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-R (I)

hvor R betegner OH, peptidkæden -Phe-Val-Gln-Trp-Leu eller
-Met-Asn-Thr eller en peptidkæde, som er identisk med en af de
to sidstnævnte peptidkæder, med det forbehold, at én eller
10 flere af aminosyreenhederne er udeladt, eller salte deraf.

2. Glucagonlignende peptider ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R betegner Phe, Val, Gln, Trp, Leu, Met, Asn eller Thr.

3. Glucagonlignende peptider ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R betegner OH, -Phe-Val-Gln-Trp-Leu eller -Met-
15 Asn-Thr.

4. Glucagonlignende peptid ifølge krav 1 eller 3, kendetegnet ved, at R betegner OH.