República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021010447-0 A2

(22) Data do Depósito: 03/12/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 24/08/2021

(54) Título: ANÁLOGOS DE PEPTÍDEOS GIP MODIFICADOS

(51) Int. Cl.: C07K 14/435; C07K 14/605.

(30) Prioridade Unionista: 03/12/2018 EP 18209896.2; 27/05/2019 EP 19176739.1.

(71) Depositante(es): ANTAG THERAPEUTICS APS.

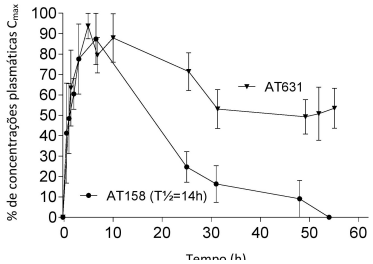
(72) Inventor(es): ALEXANDER HOVARD SPARRE-ULRICH; BJØRN BEHRENS SIVERTSEN; DITTE RIBER; METTE MARIE ROSENKILDE.

(86) Pedido PCT: PCT EP2019083506 de 03/12/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/115048 de 11/06/2020

(85) Data da Fase Nacional: 28/05/2021

(57) Resumo: ANÁLOGOS DE PEPTÍDEOS GIP MODIFICADOS. São divulgados análogos de peptídeos derivados de peptídeos insulinotrópicos dependentes de glicose (GIP) que são antagonistas do receptor de GIP. Estes análogos de peptídeo GIP são modificados por compreender uma ou mais substituições de aminoácidos individuais e são ácidos graxos conjugados com / sem um ligante, de modo a ter atividade antagonística melhorada e perfil farmacocinético melhorado.



ANÁLOGOS DE PEPTÍDEOS GIP MODIFICADOS

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere a análogos de peptídeos derivados de peptídeos insulinotrópicos dependentes de glicose (GIP) que são antagonistas do receptor GIP. Estes análogos de peptídeo GIP são modificados por compreender uma ou mais substituições de aminoácidos individuais e são ácidos graxos conjugados com / sem um ligante, de modo a ter atividade antagonística melhorada e perfil farmacocinético melhorado.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] O peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) é um hormônio secretado pelas células K do intestino após uma refeição[1]. Como seu hormônio irmão, o peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), o GIP é um potente secretagogo de insulina[2]. Em contraste com foi demonstrado que o efeito glucagonostático de GLP-1[3, 4], GIP exibe propriedades de liberação de glucagon sob certas condições ([3, 5-13]). O interesse em compreender a biologia do GIP foi intensificado pela associação entre GIPR de roedor (receptor GIP) e adiposidade [14-21]. Em humanos, embora menos claro, há também evidências de um papel do GIP no metabolismo da gordura com a demonstração da expressão do GIPR no tecido adiposo[22], uma associação entre IMC elevado e níveis elevados de GIP[22, 23], aumento do fluxo sanguíneo no tecido adiposo e deposição de TAG (triacilglicerol) após a administração de GIP em um estado de alta insulina e alta glicose[24], diminuição dos níveis basais e pós-prandiais de GIP observados em crianças obesas que fazem dieta[25] e aumento dos níveis de GIP

de jejum observados em homens jovens saudáveis com alto teor de dieta gordurosa[26].

[003] Assim, além da demanda geral dos pesquisadores que testemunharam os avanços na compreensão do GLP-1 após a descoberta do antagonista do receptor do GLP-1, a exendina (9-39)[27, 28], o potencial como um agente anti-obesidade atraiu atenção adicional para o desenvolvimento de antagonistas potentes de GIPR. Muitas estratégias diferentes foram realizadas a fim de antagonizar a função de GIP, por exemplo, um antagonista do receptor de molécula pequena[29], imunização contra GIP[30-32], vários truncamentos e mutações da molécula GIP com propriedades antagonistas[33-39] e, recentemente, um potente anticorpo antagonista contra o GIPR[40].

[004] Em condições fisiológicas, o hormônio de 42 aminoácidos, GIP, é degradado pela enzima dipeptidilpeptidase 4 (DPP-4), que cliva na terceira posição da molécula GIP para produzir GIP3-42. GIP3-42 suíno sintético não apresentou propriedades antagonistas em porcos ou pancreata de rato perfundido em concentrações fisiológicas, enquanto *in vitro* antagonizou o GIPR 41 humano. Muitos hormônios peptídicos são modificados pós-tradução resultando em várias formas biológicas com diferentes comprimentos e modificações de aminoácidos[42, 43]. Assim, foi demonstrado que GIP1-30 é produzido como resultado do processamento pós-tradução[44] e que é um agonista no GIPR[33, 45]. Se GIP1-30 for secretado para a circulação em humanos, a clivagem catalisada por DPP-4 resultaria em GIP3-30.

[005] O documento US 7,875,587 divulga antagonistas

do receptor GIP derivados de GIP (1-42) com resistência aumentada à degradação por DPP-4 e a sua utilização para o tratamento da resistência à insulina e obesidade. No documento WO 2004/067548, os metabólitos DPP-4 são modificados por acoplamento covalente de um farmacóforo para atingir a meia-vida mais longa associada aos metabólitos do peptídeo e para reter a atividade biológica dos peptídeos clivados semelhantes aos peptídeos nativos, incluindo GIP. O documento WO 2012/055770 divulga GIP (3-42) como um metabólito endógeno que é prontamente eliminado e com efeitos antagonistas de GIPR, e GIP (2-30) como um exemplo de um análogo de GIP truncado com atividade agonista de GIPR. O documento WO 1998/24464 divulga o antagonista GIP (7-30).

[006] O documento WO 2016/034186 e Hansen et al. 2016 divulga os antagonistas GIP (3-30) e GIP (5-30). Pathak et al. 2015 divulga GIP (3-30) que é modificado no terminal C com o Cex de 9 aminoácidos de exendina (1-39) e um resíduo de lisina modificado com palmitoil.

[007] Têm sido utilizadas várias abordagens diferentes para modificar a estrutura dos compostos de GLP-1, a fim de proporcionar uma duração de ação mais longa *in vivo*. Estes incluem a introdução de um substituinte lipofílico a um resíduo de aminoácido (WO 96/29342 e WO 98/08871) e análogos GLP-1 acilados (WO 00/34331). O documento WO 02/46227 divulga análogos de GLP-1 e exendina-4 fundidos com albumina de soro humano para estender a meia-vida *in vivo*.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[008] Os presentes inventores identificaram

peptídeos GIP que são antagonistas do GIPR, que compreendem uma ou mais substituições individuais que resultam em peptídeos GIP com propriedades antagonistas melhoradas. Os peptídeos GIP da presente divulgação são acilados com isso para aumentar a meia-vida e a estabilidade *in vivo*. Os peptídeos GIP da presente divulgação também são truncados no terminal N em comparação com GIP nativo (1-42) e pelo menos não compreendem os primeiros dois aminoácidos na posição 1 e 2 de GIP (1-42). Os inventores descobriram ainda, surpreendentemente, que peptídeos GIP mais longos, como peptídeos compreendendo um ou mais dos resíduos GIP (31-42) ou peptídeos compreendendo um ou mais resíduos de Exendina-4 ligados ao terminal C de qualquer um dos GIP3-30, GIP5-30 e GIP6-30, e que são acilados, retêm ou mesmo mostram propriedades antagonistas de GIPR melhoradas e / ou meia-vida *in vivo* extraordinariamente longa e / ou seletividade aumentada. Isso os torna potencialmente úteis em uma variedade de aplicações terapêuticas.

[009] Em um aspecto, a presente divulgação se refere a um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) que consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 8, tal como 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E).

[0010] Uma vantagem importante do aspecto acima, onde GIP (3-30) / GIP (5-30) / GIP (6-30) e seus análogos são estendidos com resíduos de aminoácidos da parte C-terminal de Exendina-4 ou GIP (1-42), como, por exemplo, GPSSGAPPPS, PSSGAPPPS ou GKKNDW, é que a meia-vida *in vivo* é estendida a um grau surpreendentemente alto em comparação com os análogos não estendidos correspondentes. Este pode ser o caso, em particular, quando os análogos de GIP estendidos são lipidados em posições específicas, tais como, p. e., na posição 18 para os análogos de GIP estendido (3-30) e na posição 11 para os análogos de GIP estendido (5-30).

[0011] Outra vantagem importante do aspecto acima, onde GIP (3-30) / GIP (5-30) / GIP (6-30) e seus análogos são estendidos com resíduos de aminoácidos da parte C-terminal de Exendina-4 ou GIP (1-42), como por exemplo GPSSGAPPPS, PSSGAPPPS ou GKKNDW, é que as propriedades

antagonistas podem ser aumentadas e / ou a seletividade em relação ao agonismo do receptor GIP é aumentada. Assim, quando os análogos de GIP estendidos são lipidados em posições específicas, tais como, p. e., na posição 18 para os análogos de GIP estendido (3-30) e na posição 11 para os análogos de GIP estendido (5-30), o efeito antagonista melhorado pode ser obtido, enquanto também aumenta a meia-vida em uma extensão surpreendente.

[0012] Uma outra vantagem importante do aspecto acima, onde GIP (3-30) / GIP (5-30) / GIP (6-30) e seus análogos são estendidos com resíduos de aminoácidos da parte C-terminal de Exendina-4 ou GIP (1-42), como por exemplo GPSSGAPPPS, PSSGAPPPS ou GKKNDW, é que a seletividade é aumentada em relação à ativação ou inibição de outros membros do receptor de GPCRs da família B, tais como, p. e., GLP-1R e Glucagon-R.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0013] A Figura 1 mostra antagonistas de GIP (3-30) com extensões de terminal C, tais como, p. e., AT631, mostra T½ extraordinariamente longo de mais de 30 horas em comparação com antagonistas de GIP estendido (3-30) não C-terminal, como o análogo AT158. A administração subcutânea do análogo AT158 de GIP (3-30)NH_2 lipidado e do análogo AT631 de GIP (3-30)Cex(31-39) lipidado em porcos e amostras de sangue foram coletadas nos pontos de tempo indicados de um cateter venoso central. A meia-vida de AT631 é determinada com base em RIA (consulte “Materiais e métodos”) e a porcentagem de Cmax plotada em relação ao tempo em horas. AT631 mostra uma meia-vida surpreendentemente mais longa do

que AT158.

Definições

[0014] O termo "afinidade" se refere à força de ligação entre um receptor e seu (s) ligante (s). No presente contexto, a afinidade de um antagonista de peptídeo para seu sítio de ligação (Ki) irá determinar a duração da inibição da atividade agonista. A afinidade de um antagonista pode ser determinada experimentalmente usando regressão de Schild em estudos funcionais ou por estudos de ligação de rádio-ligante como 1) experimentos de ligação competitiva usando a equação de Cheng-Prusoff, 2) experimentos de ligação de saturação usando a equação de Scatchard ou 3) estudos cinéticos com determinação de taxas de ativação e desativação (K_{on} e K_{off}, respectivamente).

[0015] O termo "IC50" representa a metade da concentração inibitória máxima (IC50), que é uma medida da eficácia de uma substância na inibição de uma função biológica ou bioquímica específica. Esta medida quantitativa indica quanto de um determinado fármaco ou outra substância (por exemplo, antagonista) é necessário para inibir um determinado processo biológico (ou componente de um processo, ou seja, uma enzima, célula, receptor celular ou microrganismo) pela metade. É comumente usado como uma medida da potência do fármaco antagonista em pesquisas farmacológicas. IC50 representa a concentração de um fármaco que é necessário para 50% de inibição *in vitro*. No presente contexto, o valor de IC50 também pode se referir à concentração de um fármaco na qual 50% de um ligante radiomarcado é deslocado do receptor, o que é uma

caracterização da afinidade do fármaco feita em experimentos de ligação de competição.

[0016] O termo "agonista", no presente contexto, se refere a um peptídeo, ou análogo do mesmo, capaz de se ligar e ativar cascatas de sinalização a jusante de um receptor.

[0017] O termo "antagonista" no presente contexto se refere a um análogo de peptídeo GIP conforme definido neste relatório descritivo, capaz de se ligar e bloquear ou reduzir as respostas mediadas por agonista de um receptor. Os antagonistas geralmente não provocam uma resposta biológica por si próprios ao se ligarem a um receptor. Os antagonistas têm afinidade, mas nenhuma eficácia para seus receptores cognatos, e a ligação de um antagonista ao seu receptor inibirá a função de um agonista ou agonista inverso nos receptores. Os antagonistas medeiam seus efeitos ligando-se ao sítio ativo (ortostérico) ou aos sítios alostéricos nos receptores, ou podem interagir em sítios de ligação únicos normalmente não envolvidos na regulação biológica da atividade do receptor. A atividade do antagonista pode ser reversível ou irreversível, dependendo da longevidade do complexo antagonista-receptor, que, por sua vez, depende da natureza da ligação antagonista-receptor. A maioria dos antagonistas de drogas tipicamente atinge sua potência competindo com ligantes ou substratos endógenos em locais de ligação estruturalmente definidos em receptores. Os antagonistas podem ser antagonistas competitivos, não competitivos, não competitivos, silenciosos, agonistas parciais ou agonistas inversos.

[0018] Um antagonista competitivo (também conhecido

como antagonista superável) se liga reversivelmente a receptores no mesmo local de ligação (ou seja, no local ativo) que o ligante endógeno ou agonista, mas sem ativar o receptor. Agonistas e antagonistas, portanto, "competem" pelo mesmo local de ligação no receptor. Uma vez ligado, um antagonista bloqueia a ligação do agonista. O nível de atividade do receptor é determinado pela afinidade relativa de cada molécula para o local e suas concentrações relativas. Altas concentrações de um antagonista competitivo irão aumentar a proporção de receptores que o antagonista ocupa.

[0019] O termo "antagonismo não competitivo" (também chamado de antagonismo intransponível ou não-transponível) descreve dois fenômenos distintos com resultados funcionalmente semelhantes: um em que o antagonista se liga ao sítio ativo do receptor e outro em que o antagonista se liga a um sítio alostérico do receptor. Ao contrário dos antagonistas competitivos, que afetam a quantidade de agonista necessária para atingir uma resposta máxima, mas não afetam a magnitude dessa resposta máxima, os antagonistas não competitivos reduzem a magnitude da resposta máxima que pode ser obtida por qualquer quantidade de agonista.

[0020] O termo "antagonista silencioso" se refere a um antagonista de receptor competitivo que não tem absolutamente nenhuma atividade intrínseca para ativar um receptor.

[0021] O termo "agonista parcial" se refere a um agonista que, em um determinado receptor, pode diferir na amplitude da resposta funcional que elicia após a ocupação máxima do receptor. Os agonistas parciais podem atuar como

um antagonista competitivo na presença de um agonista completo (ou um agonista mais eficaz), pois compete com o agonista completo pela ocupação do receptor, produzindo assim uma redução líquida na ativação do receptor em comparação com o observado com o agonista completo sozinho.

[0022] O termo "agonista inverso" se refere a um ligante, como um análogo de peptídeo GIP, que é capaz de se ligar ao mesmo sítio de ligação do receptor que um agonista e antagonizar seus efeitos. Além disso, um agonista inverso também pode inibir a atividade basal de receptores constitutivamente ativos.

[0023] O termo "antagonistas do receptor de polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIPR)", tal como aqui utilizado, se refere a um composto, tal como um peptídeo, capaz de se ligar e bloquear ou reduzir as respostas mediadas por agonista de GIPR.

[0024] O termo "Indivíduo" se refere a vertebrados, membros particulares da espécie de mamíferos, de preferência primatas, incluindo humanos. Conforme usado neste relatório descritivo, 'sujeito' e 'indivíduo' podem ser usados de forma intercambiável.

[0025] Um "peptídeo isolado" é um peptídeo separado e / ou recuperado de um componente de seu ambiente natural, tipicamente celular, que é essencialmente livre de componentes celulares contaminantes, como carboidratos, lipídios ou outras impurezas proteicas associadas ao polipeptídeo na natureza. Normalmente, uma preparação de peptídeo isolado contém o peptídeo em uma forma altamente purificada, ou seja, pelo menos cerca de 80% puro, pelo menos

cerca de 90% puro, pelo menos cerca de 95% puro, mais de 95% puro ou mais de 99% puro. O termo "isolado" não exclui a presença do mesmo peptídeo em formas físicas alternativas, tais como dímeros, tetrâmeros ou, alternativamente, formas glicosiladas ou derivadas.

[0026] Um "resíduo de aminoácido" pode ser um resíduo de aminoácido natural ou não natural ligado por ligações peptídicas ou ligações diferentes de ligações peptídicas. Os resíduos de aminoácidos podem estar na configuração D ou na configuração L. Um resíduo de aminoácido compreende uma parte do terminal amino (NH_2) e uma parte do terminal carboxi (COOH) separada por uma parte central que compreende um átomo de carbono, ou uma cadeia de átomos de carbono, pelo menos um dos quais compreende pelo menos uma cadeia lateral ou funcional grupo. NH2 se refere ao grupo amino presente na extremidade do terminal amino de um aminoácido ou peptídeo, e COOH se refere ao grupo carboxi presente na extremidade do terminal carboxi de um aminoácido ou peptídeo. O termo genérico aminoácido compreende aminoácidos naturais e não naturais. Aminoácidos naturais de nomenclatura padrão conforme listado em J. Biol. Chem., 243: 3552-59 (1969) e adotado em 37 CFR, seção 1.822 (b) (2) pertencem ao grupo de aminoácidos aqui listados: Y, G, F, M, A, S, I, L, T, V, P, K, H, Q, E, W, R, D, N e C. Os aminoácidos não naturais são aqueles não listados imediatamente acima. Além disso, os resíduos de aminoácidos não naturais incluem, mas não estão limitados a resíduos de aminoácidos modificados, resíduos de L-aminoácidos e estereoisômeros de resíduos de D-aminoácidos.

[0027] Um "resíduo de aminoácido equivalente" se refere a um resíduo de aminoácido capaz de substituir outro resíduo de aminoácido em um polipeptídeo sem alterar substancialmente a estrutura e / ou funcionalidade do polipeptídeo. Os aminoácidos equivalentes, portanto, têm propriedades semelhantes, como volume da cadeia lateral, polaridade da cadeia lateral (polar ou não polar), hidrofobicidade (hidrofóbica ou hidrofílica), pH (ácido, neutro ou básico) e organização da cadeia lateral de moléculas de carbono (aromático / alifático). Como tal, "resíduos de aminoácidos equivalentes" podem ser considerados como "substituições de aminoácidos conservadoras" e é a substituição de aminoácidos cujas cadeias laterais têm propriedades bioquímicas semelhantes e, portanto, não afetam a função do peptídeo.

[0028] Entre os aminoácidos comuns, por exemplo, uma "substituição conservadora de aminoácidos" também pode ser ilustrada por uma substituição entre os aminoácidos dentro de cada um dos seguintes grupos: (1) glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina, (2) fenilalanina, tirosina e triptofano, (3) serina e treonina, (4) aspartato e glutamato, (5) glutamina e asparagina, e (6) lisina, arginina e histidina.

[0029] Dentro do significado do termo "substituição de aminoácido equivalente" conforme aqui aplicado, um aminoácido pode ser substituído por outro, em uma concretização, dentro dos grupos de aminoácidos indicados aqui abaixo:

i) Aminoácidos com cadeias laterais polares (Asp,

Glu, Lys, Arg, His, Asn, Gln, Ser, Thr, Tyr e Cys)

ii) Aminoácidos com cadeias laterais não polares (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Pro e Met)

iii) Aminoácidos com cadeias laterais alifáticas (Gly, Ala Val, Leu, Ile)

iv) Aminoácidos com cadeias laterais cíclicas (Phe, Tyr, Trp, His, Pro)

v) Aminoácidos com cadeias laterais aromáticas (Phe, Tyr, Trp)

vi) Aminoácidos com cadeias laterais ácidas (Asp, Glu)

vii) Aminoácidos com cadeias laterais básicas (Lys, Arg, His)

viii) Aminoácidos com cadeias laterais de amida (Asn, Gln)

ix) Aminoácidos com cadeias laterais de hidroxi (Ser, Thr, Tyr)

x) Aminoácidos com cadeias laterais contendo enxofre (Cys, Met),

xi) Aminoácidos neutros, fracamente hidrofóbicos (Pro, Ala, Gly, Ser, Thr)

xii) Aminoácidos ácidos, hidrofílicos (Gln, Asn, Glu, Asp) e

xiii) Aminoácidos hidrofóbicos (Leu, Ile, Val)

[0030] Além disso, um resíduo de serina de um peptídeo da presente divulgação pode ser substituído por um aminoácido selecionado do grupo que consiste em Gln, Asn e Thr (todos os aminoácidos com cadeias laterais polares não carregadas); e, independentemente deste, um resíduo de glicina (Gly) é substituído por um aminoácido selecionado do

grupo que consiste em Ala, Val, Leu e Ile; e independentemente deste, um resíduo de arginina (Arg) é substituído por um aminoácido selecionado do grupo que consiste em Lys e His (todos têm cadeias laterais carregadas positivamente); e independentemente deste, um resíduo de lisina (Lys) pode ser substituído com um aminoácido selecionado do grupo que consiste em Arg e His; e independentemente deste, um resíduo de metionina (Met) pode ser substituído por um aminoácido selecionado do grupo que consiste em Leu, Pro, Ile, Val, Phe, Tyr e Trp (todos têm cadeias laterais hidrofóbicas); e independentemente deste, um resíduo de glutamina (Gln) pode ser substituído com um aminoácido selecionado do grupo que consiste em Asp, Glu e Asn; e, independentemente deste, um resíduo de alanina (Ala) pode ser substituído por um aminoácido selecionado do grupo que consiste em Gly, Val, Leu e Ile.

[0031] Onde a forma L ou D (isômeros ópticos) não foi especificada, deve ser entendido que o aminoácido em questão tem a forma L natural, cf. Pure & Appl. Chem. Vol. (56 (5) pp 595-624 (1984) ou a forma D, de modo que os peptídeos formados podem ser constituídos por aminoácidos da forma L, forma D ou uma sequência de formas L e formas D misturadas.

[0032] Conforme usado aqui, um mimético de ácido glutâmico (Glu) é uma fração, com dois grupos funcionais carboxi separados por três átomos de carbono. Os exemplos são beta-Glu, gama-Glu ou ácido glutárico.

[0033] Uma "variante funcional" de um peptídeo é um peptídeo capaz de realizar essencialmente as mesmas funções

que o peptídeo do qual é uma variante funcional. Em particular, uma variante funcional pode ligar essencialmente as mesmas moléculas, tais como receptores, ou realizar as mesmas respostas mediadas por receptor que o peptídeo do qual é uma variante funcional. Uma variante funcional de um "análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP)" é um peptídeo que pode se ligar ao GIPR e ativar ou inibir a sinalização a jusante do GIPR, como a geração de cAMP. Uma variante funcional de um antagonista do receptor de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIPR) é um peptídeo que pode se ligar ao GIPR e inibir ou reduzir a sinalização de GIPR mediada por agonista, como a geração de cAMP.

[0034] Um "agente bioativo" (ou seja, uma substância / agente biologicamente ativo) é qualquer agente, droga, composto, composição de matéria ou mistura que fornece algum efeito farmacológico, muitas vezes benéfico, que pode ser demonstrado in vivo ou in vitro. Se refere aos análogos de peptídeo GIP como aqui definidos e compostos ou composições que os compreendem. Tal como aqui utilizado, este termo inclui ainda qualquer substância fisiológica ou farmacologicamente ativa que produza um efeito localizado ou sistémico num indivíduo.

[0035] Os termos "fármaco" e "medicamento", conforme aqui utilizados, incluem substâncias biologicamente, fisiologicamente ou farmacologicamente ativas que atuam localmente ou sistemicamente no corpo humano ou animal.

[0036] Os termos "tratamento" e "tratando", conforme usados neste relatório descritivo, se referem ao

gerenciamento e cuidado de um paciente com a finalidade de combater uma condição, doença ou distúrbio. O termo se destina a incluir o espectro completo de tratamentos para uma determinada condição da qual o paciente está sofrendo e se refere igualmente a terapia curativa, terapia profilática ou preventiva e terapia de melhoria ou paliativa, como a administração do peptídeo ou composição para o propósito de: aliviar ou aliviar sintomas ou complicações; retardar a progressão do quadro, interrompendo parcialmente as manifestações clínicas, doença ou distúrbio; curar ou eliminar a condição, doença ou distúrbio; melhoria ou paliação da condição ou sintomas, e remissão (seja parcial ou total), seja detectável ou indetectável; e / ou prevenir ou reduzir o risco de adquirir a condição, doença ou distúrbio, em que "prevenir" ou "prevenção" deve ser entendido como se referindo ao manejo e cuidado de um paciente com a finalidade de impedir o desenvolvimento da condição, doença ou distúrbio e inclui a administração dos compostos ativos para prevenir ou reduzir o risco do aparecimento de sintomas ou complicações. O termo "paliação", e variações do mesmo, tal como aqui utilizado, significa que a extensão e / ou manifestações indesejáveis de uma condição fisiológica ou sintoma são diminuídas e / ou o curso do tempo da progressão é retardado ou alongado, em comparação com a não administração de composições da presente invenção.

[0037] O indivíduo a ser tratado é, preferencialmente, um mamífero, em particular, um ser humano. O tratamento de animais, como camundongos, ratos,

cães, gatos, vacas, cavalos, ovelhas e porcos, está, no entanto, também aqui incluído.

[0038] Um "indivíduo em necessidade" se refere a um indivíduo que pode se beneficiar da presente divulgação. Em uma concretização, o referido indivíduo em necessidade é um indivíduo doente, em que a referida doença pode ser uma doença ou distúrbio metabólico, como obesidade ou diabetes, um distúrbio de densidade óssea ou um câncer.

[0039] Um tratamento, de acordo com a invenção, pode ser profilático, melhorador e / ou curativo.

[0040] "Quantidade farmacologicamente eficaz", "quantidade farmaceuticamente eficaz" ou "quantidade fisiologicamente eficaz" de um agente bioativo é a quantidade de um agente bioativo presente em uma composição farmacêutica, conforme descrito neste relatório descritivo, que é necessária para fornecer um nível desejado de agente ativo na corrente sanguínea ou no local de ação em um indivíduo (por exemplo, os pulmões, o sistema gástrico, o sistema colorretal, próstata, etc.) a ser tratado para dar uma resposta fisiológica antecipada quando tal composição é administrada. Um agente bioativo no presente contexto se refere a um análogo de peptídeo GIP como aqui divulgado.

[0041] "Coadministrar" ou "coadministração", como aqui utilizado, se refere à administração de um ou mais análogos de peptídeo GIP da presente invenção e uma composição farmacêutica do estado da técnica. Os pelo menos dois componentes podem ser administrados separadamente, sequencialmente ou simultaneamente.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0042] GIP se refere a polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose, também conhecido como Peptídeo Inibitório Gástrico (ou polipeptídeo). Tal como aqui utilizado, a abreviatura GIP ou hGIP é GIP humano (número de acesso Uniprot P09681). O GIP é derivado de uma pró-proteína de 153 aminoácidos e circula como um peptídeo de 42 aminoácidos biologicamente ativo. É sintetizado pelas células K da mucosa do duodeno e do jejuno do trato gastrointestinal.

[0043] GIPR (ou receptor GIP) se refere a receptores polipeptídicos inibitórios gástricos. Essas sete proteínas transmembranares são encontradas pelo menos nas células beta do pâncreas. Tal como aqui utilizado, a abreviatura GIPR ou hGIPR é GIPR humano (número de acesso Uniprot P48546).

[0044] Os presentes inventores identificaram peptídeos GIP que são antagonistas do GIPR, que compreendem uma ou mais substituições individuais que resultam em peptídeos GIP com propriedades antagonistas melhoradas. Os peptídeos GIP da presente divulgação são acilados com isso para aumentar a meia-vida e a estabilidade *in vivo*. Os inventores descobriram ainda, surpreendentemente, que peptídeos GIP mais longos, tais como peptídeos compreendendo um ou mais dos resíduos GIP (31-42) ou peptídeos compreendendo um ou mais resíduos de Exendina-4 ligados ao terminal C de qualquer um dos GIP3- 30, GIP5-30 e GIP6-30, e que são acilados, retêm propriedades antagonistas de GIPR. Isso os torna potencialmente úteis em uma variedade de aplicações terapêuticas.

[0045] Em uma concretização, a Exendina-4 é um

peptídeo possuindo a sequência de aminoácidos HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID NO:).

Peptídeos GIP

[0046] A presente invenção é direcionada a análogos de peptídeos de GIP que compreendem um fragmento de peptídeo de GIP compreendendo uma ou mais substituições individuais, tendo propriedades antagonistas de GIPR sem precedentes, e um ou mais ácidos graxos ligados a eles para aumentar a meia-vida do referido peptídeo enquanto retém o GIPR propriedades antagônicas.

Análogos de peptídeo GIP alongado

[0047] É um aspecto da presente divulgação fornecer um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) que consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 8 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos

de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E).

[0048] É também um aspecto da presente divulgação fornecer um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) que consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E).

[0049] Em uma concretização, a presente divulgação fornece um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) selecionado do grupo que consiste em:

[0050] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (3-30):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – G – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

[0051] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (5-30):

5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K - Z

e

[0052] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (6-30):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K - Z

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer uma das SEQ ID NO: e SEQ ID NO :,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 4 a 29 de qualquer uma de SEQ ID NO: e SEQ ID NO:, ou uma variante funcional desta compreendendo entre 1 e 4 aminoácidos substituições de ácido em qualquer uma das SEQ ID NO: e SEQ ID NO :, com ou sem um ligante

em que Z é:

uma glicina ou uma prolina,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GP, GPS, GPSS, GPSSG, GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP e GPSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PS, PSS, PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GK, GKK, GKKN, GKKND, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP, GPSSGAPPPS, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDQWKIT, GKKNDWKIT, GKKNDWKIT,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP, PSSGAPPPS,

ou uma variante deste compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos.

[0053] Uma vantagem importante dos aspectos acima, onde os antagonistas de GIP GIP (3-30) / GIP (4-30) / GIP (5-30) / GIP (6-30) e seus análogos são estendidos com resíduos de aminoácidos do C parte terminal de Exendin-4 ou GIP (1-42), como, por exemplo, GPSSGAPPPS, PSSGAPPPS ou GKKNDW, é que a meia-vida *in vivo* é estendida a um grau surpreendentemente alto em comparação com os análogos não

estendidos correspondentes. Este pode ser o caso, em particular, quando os análogos de GIP estendido (3-30) são lipidados em posições específicas, tais como, e. posições 11, 12, 17 e 18 para os análogos GIP estendido (3-30), GIP (4-30) GIP (5-30) e GIP (6-30). Assim, uma extensão C-terminal de p. e., GPSSGAPPPS, PSSGAPPPS, GKKNDW, ou fragmentos dos mesmos, e lipidação em posições específicas podem resultar em efeito antagonista melhorado e, ao mesmo tempo, meia-vida melhorada em uma extensão surpreendentemente grande de mais de 5 ou 10 horas ou mesmo mais de 15 ou 20 horas em comparação com a sequência correspondente sem extensão C-terminal.

[0054] Tal como aqui utilizado, "GIP (3-30)" se refere a um análogo de peptídeo GIP consistindo nos resíduos 3 a 30 de GIP, ou uma variante funcional do mesmo, por exemplo SEQ ID NO: GIP (3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP (3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP (3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP (3-30) e suas variantes funcionais. Tal como aqui utilizado, "GIP (4-30)" se refere a um análogo de peptídeo GIP que consiste nos resíduos 4 a 30 de GIP, ou uma variante funcional do mesmo, por exemplo, SEQ ID NO: GIP (4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP (4-30) e suas variantes funcionais. Tal como aqui utilizado, "GIP (5-30)" se refere a um análogo de peptídeo GIP que consiste nos resíduos 5 a 30 de GIP, tal como SEQ ID NO: GIP (5-30), ou uma variante funcional deste. Tal como aqui utilizado, "GIP (6-30)" se refere a um análogo de peptídeo GIP que consiste nos resíduos 6 a 30 de GIP, tal como SEQ ID NO: GIP (6-30) ou uma variante funcional deste.

[0055] Em uma concretização, o referido peptídeo é

C(-COOH) carboxilado terminalmente C.

[0056] Sem estar vinculado a qualquer teoria, um ácido carboxílico C-terminal livre pode ser capaz de auxiliar em uma ligação aumentada à albumina e, assim, estender a meia-vida *in vivo* de forma ainda mais inesperada.

[0057] Outra vantagem importante do aspecto acima, onde os antagonistas de GIP de SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) e seus análogos são estendidos com resíduos de aminoácido da parte C-terminal de Exendina-4 ou GIP (1-42), tais como, por exemplo GPSSGAPPPS, PSSGAPPPS ou GKKNDW, é que as propriedades antagonistas podem ser aumentadas e / ou a seletividade em relação ao agonismo do receptor GIP é aumentada. Como GIP (3-42) é um antagonista pior do que GIP (3-30) [Hansen et al 2016 Br J Pharmacol], é inesperado que o antagonismo de AT631 com uma extensão C-terminal originada de Exendin-4, -PSSGAPPPS, é melhorado. Além disso, a Exendina-4 é um agonista de GLP-1, melhorando assim os efeitos antagonistas de GIP por extensão de SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) com resíduos de aminoácidos da parte C-terminal de Exendina-4 é muito inesperado.

[0058] Uma outra vantagem importante do aspecto acima, em que os antagonistas de GIP de SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2,

SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) e seus análogos são estendidos com resíduos de aminoácidos da parte C-terminal de Exendin-4 ou GIP (1-42), tais como, por exemplo, GPSSGAPPPS, PSSGAPPPS ou GKKNDW, é que a seletividade é aumentada em relação à ativação ou inibição de outros membros do receptor da família B de GPCR, tais como, p. e., GLP-1R e Glucagon-R.

[0059] Em uma concretização, é fornecido um antagonista de GIP de SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) e seus análogos estendidos com resíduos de aminoácidos da parte C-terminal de Exendina-4 ou GIP (1-42), como, por exemplo, GPSSGAPPPS, PSSGAPPPS ou GKKNDW, e sendo C-terminal carboxilado.

[0060] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste é um peptídeo isolado.

[0061] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que

o aminoácido na posição 5 é T ou omitido;

o aminoácido na posição 9 é selecionado a partir de D, E e T;

o aminoácido na posição 11 é selecionado de S, K e A;

o aminoácido na posição 12 é selecionado de I, K e ácido 2-aminoisobutírico (Aib);

o aminoácido na posição 13 é selecionado de A e Aib;

o aminoácido na posição 14 é selecionado a partir de M,

K, E, S, L e Nle;

o aminoácido na posição 15 é selecionado a partir de D e E;

o aminoácido na posição 16 é selecionado a partir de K e R;

o aminoácido na posição 17 é selecionado de I e K;

o aminoácido na posição 18 é selecionado de H e K;

o aminoácido na posição 20 é selecionado de Q e K;

o aminoácido na posição 21 é selecionado a partir de D e E;

o aminoácido na posição 24 é selecionado a partir de N, K, Q e E;

o aminoácido na posição 28 é selecionado de A e E;

o aminoácido na posição 29 é selecionado a partir de Q e G; e / ou

o aminoácido na posição 30 é selecionado a partir de K, R, G e A.

[0062] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que a referida variante funcional tem 1 substituição individual de aminoácido, tal como 2 substituições individuais de aminoácidos, por exemplo 3 substituições individuais de aminoácidos, tais como 4 substituições individuais de aminoácidos substituições de aminoácidos em qualquer resíduo de aminoácido de SEQ ID NO: XX.

[0063] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que a referida

variante funcional tem 1 substituição individual de aminoácido, tal como 2 substituições individuais de aminoácidos, por exemplo 3 substituições individuais de aminoácidos, tal como 4 substituições individuais de aminoácidos substituições de aminoácidos em qualquer resíduo de aminoácido de SEQ ID NO: XX, em que as referidas substituições são substituições de aminoácidos conservativas.

[0064] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que a referida variante funcional tem 1 a 2 substituições de aminoácidos individuais, tais como 2 a 3 substituições de aminoácidos individuais, tais como 3 a 4 aminoácidos individuais substituições, tais como 4 a 5 substituições individuais de aminoácidos, tais como 5 a 6 substituições individuais de aminoácidos, tais como 6 a 7 substituições individuais de aminoácidos, tais como 7 a 8 substituições individuais de aminoácidos em qualquer resíduo de aminoácido de SEQ ID NO: XX.

[0065] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que o referido análogo de peptídeo GIP consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX, e em que X1 e X2 são omitidos.

[0066] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que o referido análogo de peptídeo GIP consiste na sequência de aminoácidos

SEQ ID NO: XX, e X_1, X_2 e o resíduo de aminoácido na posição 5 são omitidos. Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que a referida variante funcional tem 1 a 7 substituições de aminoácidos individuais, tais como 1 substituições de aminoácidos individuais, tais como 2 substituições de aminoácidos individuais, tais como 3 substituições individuais de aminoácidos, tais como 4 substituições individuais de aminoácidos, tais como 5 substituições individuais de aminoácidos, tais como 6 substituições individuais de aminoácidos, tais como 7 substituições individuais de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 3 a 30 de SEQ ID NO: XX.

[0067] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que a referida variante funcional tem 1 a 2 substituições de aminoácidos individuais, tais como 2 a 3 substituições de aminoácidos individuais, tais como 3 a 4 aminoácidos individuais substituições, tais como 4 a 5 substituições individuais de aminoácidos, tais como 5 a 6 substituições individuais de aminoácidos, tais como 6 a 7 substituições individuais de aminoácidos, tais como 7 a 8 substituições individuais de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 3 a 30 da SEQ ID NO: XX.

[0068] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que a referida

variante funcional tem 1 a 2 substituições de aminoácidos individuais, tais como 2 a 3 substituições de aminoácidos individuais, tais como 3 a 4 aminoácidos individuais substituições, tais como 4 a 5 substituições individuais de aminoácidos, tais como 5 a 6 substituições individuais de aminoácidos, tais como 6 a 7 substituições individuais de aminoácidos, tais como 7 a 8 substituições individuais de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 28, 29 e 30 da SEQ ID NO: XX.

[0069] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que a referida variante funcional tem 1 a 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 4 a 10 da SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30).

[0070] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que a referida variante funcional tem 1 a 2, tal como 1 a 3, tal como 2 a 3 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 19 a 27 da SEQ ID NO: XX, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30).

[0071] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que pelo menos um resíduo de aminoácido do análogo de peptídeo GIP de SEQ ID NO: XX é substituído por E.

[0072] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que pelo menos um resíduo de aminoácido em qualquer uma das posições 9, 14, 15, 21, 24 e 28 é substituído por E, de preferência, pelo menos um resíduo de aminoácido em qualquer uma das posições 9, 15, 21 e 24 da SEQ ID NO: XX é substituído por E.

[0073] A substituição de um ou mais resíduos de aminoácidos do peptídeo de SEQ ID NO: XX por E como aqui definido é, particularmente, vantajosa, pois pode resultar em aumento do efeito antagonista, aumento da solubilidade e / ou aumento da estabilidade do peptídeo substituído.

[0074] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que X1 é um resíduo de aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em ácido E, S, G, V, 2-ácido aminoisobutírico (Aib), P, Ácido D, γ-glutâmico (γGlu), ácido D-γ-glutâmico (D-γGlu), ácido β-glutâmico (βGlu), piroE (ácido piroglutâmico), ácido glutárico.

[0075] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que X_1 é E.

[0076] Em uma concretização, é fornecido um análogo

de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que X_1 é piroE (ácido piroglutâmico).

[0077] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que o E (Glu) na posição 3 de (hGIP3-30, SEQ ID NO :), tal como SEQ ID NO: XX, é substituído com qualquer aminoácido, tal como um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em ácido S, G, V, 2-ácido aminoisobutírico (Aib), P, D, ácido γ-glutâmico (γGlu), ácido D-γ-glutâmico (D-γGlu), ácido β-glutâmico (βGlu), piroE (ácido piroglutâmico), ácido glutâmico. O ácido glutárico, que também pode ser referido como ácido pentanodioico, é ácido desamino glutâmico, isto é, ácido glutâmico em que o grupo amino está ausente. O ácido glutárico também pode ser referido como um mimético do ácido glutâmico.

[0078] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que X1 é E ou ácido glutárico.

[0079] Análogos de peptídeo GIP, de acordo com a presente divulgação, tendo E na posição 3 podem ser antagonistas muito potentes no GIPR. No entanto, ter E na posição 3 pode levar a compostos que são instáveis. Sem desejar ser limitado pela teoria, E na posição 3 pode formar um piroGlu por ciclização entre o grupo amino no terminal N e o ácido carboxílico da cadeia lateral de E. Pode, portanto, ser uma vantagem substituir o E na posição 3. Os presentes

inventores descobriram que o grupo amino no terminal N pode não ser necessário para a obtenção de antagonistas potentes.

[0080] Pode ser vantajoso substituir E na posição 3 (isto é, o primeiro aminoácido do terminal N) por ácido glutárico, uma vez que o ácido glutárico não possui grupo amino e, portanto, a formação de piroGlu N-terminal não é possível. A formação de PyroGlu pode ser uma reação lateral indesejada para o ácido glutâmico. A substituição por ácido glutárico na posição 3 também pode aumentar a potência. O ácido glutárico é produzido naturalmente no corpo durante o metabolismo de alguns aminoácidos, incluindo a lisina e o triptofano.

[0081]

[0082] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que o E (Glu) na posição 3 de (hGIP3-30, SEQ ID NO :), tal como qualquer uma de SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30) é substituído por um S (Ser).

[0083] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que o E (Glu) na posição 3 de (hGIP3-30, SEQ ID NO :), tal como qualquer uma de SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30) é substituído por um piroE (piroglutamato).

[0084] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme

divulgado neste relatório descritivo, em que o E (Glu) na posição 3 de (hGIP3-30, SEQ ID NO :), tal como qualquer uma de SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30) é substituído por um P (Pro).

[0085] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que o E (Glu) na posição 3 de (hGIP3-30, SEQ ID NO:), tal como qualquer uma de SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30) é substituído por um G (Gly).

[0086] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, conforme divulgado neste relatório descritivo, em que o E (Glu) na posição 3 de (hGIP3-30, SEQ ID NO:), tal como qualquer uma de SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30) é substituído por um A (Ala).

[0087] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que X2 é um resíduo de aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em G e E.

[0088] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 9 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30),

ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por qualquer aminoácido.

[0089] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 9 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por um aminoácido conservador.

[0090] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 9 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por um resíduo de aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em E e T. A vantagem de ter E na posição 9 é que a potência e / ou estabilidade física, tal como solubilidade, pode ser aumentada. E na posição 9 também pode prevenir a atividade agonística.

[0091] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o S na posição 11 de qualquer uma das of SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por qualquer

aminoácido.

[0092] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o S na posição 11 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por um aminoácido conservador.

[0093] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o S na posição 11 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em A, K e Orn .

[0094] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o S na posição 11 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou da sua variante funcional, é substituída por um aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em A, R, K e Orn.

[0095] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o S na posição 11 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-

30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituído por um K ou um Orn.

[0096] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o I na posição 12 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por qualquer aminoácido.

[0097] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o I na posição 12 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por um aminoácido conservador.

[0098] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o I na posição 12 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30)), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por um resíduo de aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em K, Orn e Ácido 2-aminoisobutírico (Aib).

[0099] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o A na posição 13 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por qualquer aminoácido.

[00100] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o A na posição 13 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por um aminoácido conservador.

[00101] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o A na posição 13 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30)), ou uma variante funcional deste, é substituído com ácido 2-aminoisobutírico (Aib). Uma vantagem de ter Aib na posição 13 é que a potência pode ser consideravelmente aumentada. Além disso, Aib na posição 13 também pode aumentar a estabilidade do peptídeo, tal como a estabilidade *in vivo* ou estabilidade física.

[00102] Foi observado que as substituições de

qualquer um dos resíduos de aminoácidos nas posições 12 e 13 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional dos mesmos, pode aumentar ainda mais a estabilidade e meia-vida do análogo de peptídeo GIP.

[00103] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o M na posição 14 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por qualquer aminoácido.

[00104] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o M na posição 14 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por um aminoácido conservador.

[00105] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o M na posição 14 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30),

ou uma variante funcional deste, é substituída por um resíduo de aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em L, Norleucina (Nle), E, S, K e Orn.

[00106] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o M na posição 14 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional deste, é substituída por um resíduo de aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em L, Norleucina (Nle) e K. Em algumas concretizações, o aminoácido na posição 14 é L ou Nle. Uma vez que M é propenso a oxidação, pode ser uma vantagem substituí-lo por outro aminoácido, como L, Nle ou K, por exemplo L ou Nle.

[00107] Em algumas concretizações, o aminoácido na posição 14 é L.

[00108] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 15 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido.

[00109] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 15 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID

NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por um aminoácido conservador.

[00110] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 15 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), SEQ ID NO: (GIP6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por E. Uma vantagem de tendo E na posição 15 é que a potência e / ou estabilidade física, tal como solubilidade, pode ser aumentada. E na posição 15 também pode prevenir a atividade agonística.

[00111] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 9 e / ou na posição 15 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por E.

[00112] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o K na posição 16 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30),

ou de sua variante funcional, é substituída por qualquer aminoácido.

[00113] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o K na posição 16 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por uma substituição conservativa de aminoácidos.

[00114] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o K na posição 16 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por um aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em R, A e E.

[00115] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o K na posição 16 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou da sua variante funcional, é substituída por R.

[00116] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o I na posição 17 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-

30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por qualquer aminoácido.

[00117] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o I na posição 17 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por um aminoácido conservador.

[00118] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o I na posição 17 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituído por K ou Orn.

[00119] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o H na posição 18 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou uma variante funcional do mesmo, é substituída por qualquer aminoácido.

[00120] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que

o H na posição 18 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por um aminoácido conservador.

[00121] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o H na posição 18 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de uma variante funcional do mesmo, é substituída por um aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em A, R, K e Orn.

[00122] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o H na posição 18 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de uma variante funcional do mesmo, é substituído por um K ou um Orn.

[00123] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o S na posição 11 e / ou o H na posição 18 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO:

GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por K.

[00124] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o Q na posição 20 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por qualquer aminoácido.

[00125] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o Q na posição 20 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por um aminoácido conservador.

[00126] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o Q na posição 20 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituído por K ou Orn.

[00127] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 21 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-

30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por qualquer aminoácido.

[00128] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 21 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30)), ou de sua variante funcional, é substituída por um aminoácido conservador.

[00129] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o D na posição 21 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituído por E. Uma vantagem de ter E na posição 21 é que a potência e / ou estabilidade física, tal como solubilidade, pode ser aumentada.

[00130] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o N na posição 24 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por qualquer

aminoácido.

[00131] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o N na posição 24 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por um aminoácido conservador.

[00132] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o N na posição 24 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou da sua variante funcional, é substituída por um aminoácido selecionado de Q, A e E.

[00133] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o N na posição 24 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou da variante funcional deste, é substituído por E. Uma vantagem de ter um E na posição 24 é que o a estabilidade física, como a solubilidade, pode ser aumentada. Também pode reduzir a suscetibilidade ao agregado.

[00134] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que

o A na posição 28 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por qualquer aminoácido.

[00135] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o A na posição 28 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou da sua variante funcional, é substituída por um aminoácido conservador.

[00136] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o A na posição 28 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou da variante funcional do mesmo, é substituído por E.

[00137] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o Q na posição 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP (3-30) X1-X2, SEQ ID NO: GIP (3-30) X2, SEQ ID NO: GIP (3-30) X1, SEQ ID NO: GIP (3-30), SEQ ID NO: GIP (4-30) X2, SEQ ID NO: GIP (4 -30), SEQ ID NO: GIP (5-30), SEQ ID NO: GIP (6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por qualquer aminoácido.

[00138] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o Q na posição 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por um aminoácido conservador.

[00139] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o Q na posição 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por G.

[00140] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o K na posição 30 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), ou de sua variante funcional, é substituída por qualquer aminoácido.

[00141] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o K na posição 30 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30),

ou de sua variante funcional, é substituída por uma substituição conservativa de aminoácidos.

[00142] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o K na posição 30 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: (GIP3-30 X_1-X_2), SEQ ID NO: (GIP3-30 X_2), SEQ ID NO: (GIP3-30 X_1), SEQ ID NO: (GIP3-30), SEQ ID NO: (GIP4-30 X_2), SEQ ID NO: (GIP4-30), SEQ ID NO: (GIP5-30), SEQ ID NO: (GIP6-30), ou de sua variante funcional, é substituído por um aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em R, A, E e G, de preferência com um aminoácido selecionado do grupo que consiste em R, A e G.

[00143] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que os resíduos de aminoácidos nas posições 9, 15, 21 e 24 são todos individualmente um resíduo de aminoácido estabilizador de hélice alfa selecionado do grupo que consiste em A, L, E e K.

[00144] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional do mesmo, em que o referido análogo de peptídeo GIP compreende pelo menos uma substituição para K e uma substituição para E ou Aib em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 3 a 30 de SEQ ID NO: XX, such as of any one of SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30).

[00145] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou uma variante funcional deste, em que o

referido análogo de peptídeo GIP compreende pelo menos uma substituição para K e uma substituição para E ou Aib em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 3 a 30 de SEQ ID NO: XX, such as of any one of SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), em que pelo menos um dos resíduos de aminoácidos em qualquer uma das posições 11, 14 e / ou 18 é substituído por um K, e em que pelo menos um dos resíduos de aminoácidos em qualquer uma das posições 9, 15, 21 e / ou 24 é substituído por um E.

[00146] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que

o aminoácido na posição 5 é T;

o aminoácido na posição 6 é F;

o aminoácido na posição 10 é Y;

o aminoácido na posição 22 é F;

o aminoácido na posição 23 é V;

o aminoácido na posição 25 é W;

o aminoácido na posição 26 é L;

o aminoácido na posição 27 é L.

[00147] Em uma concretização, é fornecido um análogo do peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 5 é T.

[00148] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 6 é F.

[00149] Em uma concretização, é fornecido um análogo

de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 7 é I.

[00150] Em uma concretização, é fornecido um análogo do peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 10 é Y.

[00151] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 22 é F.

[00152] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 23 é V.

[00153] Em uma concretização, é fornecido um análogo do peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 25 é W.

[00154] Em uma concretização, é fornecido um análogo do peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 26 é L.

[00155] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 27 é L.

[00156] Em uma concretização, é fornecido um análogo do peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que os resíduos de aminoácidos nas posições 29 e 30 não são ambos G.

[00157] Em uma concretização, é fornecido um análogo do peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que apenas um dos resíduos de aminoácidos nas posições 29 e 30 é G.

[00158] Em uma concretização, é fornecido um análogo

de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que os resíduos de aminoácidos nas posições 29 e 30 selecionados individualmente a partir do grupo que consiste em Q, E e K.

[00159] Em uma concretização, é fornecido um análogo do peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 29 é Q.

[00160] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) ou uma variante funcional do mesmo, em que o aminoácido na posição 30 é K.

[00161] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) em que

o resíduo de aminoácido na posição 3 é E ou ácido glutárico ou ausente,

o resíduo de aminoácido na posição 4 é G ou ausente,

o resíduo de aminoácido na posição 5 é T,

o resíduo de aminoácido na posição 6 é F,

o resíduo de aminoácido na posição 7 é I,

o resíduo de aminoácido na posição 8 é S,

o resíduo de aminoácido na posição 9 é D ou E,

o resíduo de aminoácido na posição 10 é Y,

o resíduo de aminoácido na posição 11 é K ou S,

o resíduo de aminoácido na posição 12 é I ou K,

o resíduo de aminoácido na posição 13 é A ou Aib ou K,

o resíduo de aminoácido na posição 14 é M, L, Nle ou K,

o resíduo de aminoácido na posição 15 é D ou E,

o resíduo de aminoácido na posição 16 é K,

o resíduo de aminoácido na posição 17 é I ou K,

o resíduo de aminoácido na posição 18 é H ou K,

o resíduo de aminoácido na posição 19 é Q,

o resíduo de aminoácido na posição 20 é Q,

o resíduo de aminoácido na posição 21 é D ou E,

o resíduo de aminoácido na posição 22 é F,

o resíduo de aminoácido na posição 23 é V,

o resíduo de aminoácido na posição 24 é N, A, Q ou E,

o resíduo de aminoácido na posição 25 é W,

o resíduo de aminoácido na posição 26 é L,

o resíduo de aminoácido na posição 27 é L,

o resíduo de aminoácido na posição 28 é A, E ou K,

o resíduo de aminoácido na posição 29 é Q, G ou K, e

o resíduo de aminoácido na posição 30 é K ou G,

ou uma variante funcional do mesmo.

[00162] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) em que

o aminoácido na posição 3 é E ou ácido glutárico ou ausente;

o aminoácido na posição 4 é Gly ou ausente;

o aminoácido na posição 5 é T;

o aminoácido na posição 9 é selecionado a partir de D, E;

o aminoácido na posição 11 é selecionado de S, K e A;

o aminoácido na posição 12 é selecionado de I e K;

o aminoácido na posição 13 é selecionado de A e Aib;

o aminoácido na posição 14 é selecionado de M, L e Nle;

o aminoácido na posição 15 é selecionado a partir de D e E;

o aminoácido na posição 16 é selecionado a partir de K e R;

o aminoácido na posição 17 é selecionado de I e K;

o aminoácido na posição 18 é selecionado de H e K;

o aminoácido na posição 20 é selecionado de Q e K;

o aminoácido na posição 21 é selecionado a partir de D e E;

o aminoácido na posição 24 é selecionado de N, Q e E;

o aminoácido na posição 28 é selecionado de A e E;

o aminoácido na posição 29 é selecionado a partir de Q e G; e / ou

o aminoácido na posição 30 é selecionado a partir de K, R, G e A.

[00163] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP (SEQ ID NO: XX) em que

o aminoácido na posição 3 é Glu ou ácido glutárico ou ausente

o aminoácido na posição 4 é Gly ou ausente

o aminoácido na posição 5 é T;

o aminoácido na posição 6 é F;

o aminoácido na posição 7 é I;

o aminoácido na posição 9 é selecionado a partir de D e E;

o aminoácido na posição 10 é Y;

o aminoácido na posição 11 é selecionado de S, K e A;

o aminoácido na posição 12 é selecionado de I e K;

o aminoácido na posição 13 é selecionado de A e Aib;

o aminoácido na posição 14 é selecionado de M, L e Nle;

o aminoácido na posição 15 é selecionado a partir de D e E;

o aminoácido na posição 16 é selecionado a partir de K

e R;

o aminoácido na posição 17 é selecionado de I e K;

o aminoácido na posição 18 é selecionado de H e K;

o aminoácido na posição 20 é selecionado de Q e K;

o aminoácido na posição 21 é selecionado a partir de D e E;

o aminoácido na posição 22 é F;

o aminoácido na posição 23 é V;

o aminoácido na posição 24 é selecionado de N, Q e E;

o aminoácido na posição 25 é W;

o aminoácido na posição 26 é L;

o aminoácido na posição 27 é L;

o aminoácido na posição 29 é Q; e / ou

o aminoácido na posição 30 é K ou R.

[00164] Em uma concretização, a presente divulgação fornece um análogo de peptídeo GIP consistindo na SEQ ID NO: (GIP3-30 X_1-X_2):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

[00165] Em uma concretização, a presente divulgação fornece um análogo de peptídeo GIP consistindo na SEQ ID NO: (GIP3-30 X_2):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

[00166] Em uma concretização, a presente divulgação

fornece um análogo de peptídeo GIP consistindo na SEQ ID NO: (GIP3-30 X1):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – G – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

[00167] Em uma concretização, a presente divulgação fornece um análogo de peptídeo GIP consistindo na SEQ ID NO: (GIP3-30):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – G – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z

[00168] Em uma concretização, a presente divulgação fornece um análogo de peptídeo GIP consistindo na SEQ ID NO: (GIP4-30 X_2):

4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

[00169] Em uma concretização, a presente divulgação fornece um análogo de peptídeo GIP consistindo na SEQ ID NO: (GIP4-30):

4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

G – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

[00170] Em uma concretização, a presente divulgação fornece um análogo de peptídeo GIP em que o resíduo de

aminoácido na posição 4 está ausente quando o resíduo de aminoácido na posição 3 está ausente.

[00171] Em uma concretização, a presente divulgação fornece um análogo de peptídeo GIP consistindo na SEQ ID NO: (GIP5-30):

5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

[00172] Em uma concretização, a presente divulgação fornece um análogo de peptídeo GIP consistindo na SEQ ID NO: (GIP6-30):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

[00173] Uma característica do análogo de peptídeo GIP da presente divulgação é a presença da fração referida como peptídeo Z, Z ou peptídeo Z. Conforme fornecido neste relatório descritivo, Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E). A presença do peptídeo Z é vantajosa, pois melhora a meia-vida e a potência antagônica do análogo do peptídeo GIP.

[00174] Em uma concretização da presente divulgação, Z consiste em um ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos de GIP (31-42) (SEQ ID NO: Z).

[00175] Em uma concretização da presente divulgação, Z consiste em um ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos de Exendina-4 (SEQ ID NO: E).

[00176] Em uma concretização da presente divulgação, Z consiste em um ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos do terminal C de Exendina-4 (30-39) (PSSGAPPPS; SEQ ID NO: CE30-39).

[00177] Em uma concretização da presente divulgação, Z consiste em um ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos do terminal C de Exendina-4 (29-39) (GPSSGAPPPS; SEQ ID NO: CE29-39).

[00178] Em uma concretização da presente divulgação, Z compreende pelo menos um G ou um P. Sem desejar ser limitado pela teoria, acredita-se que quando Z compreende um G ou P, tal como, por exemplo, na posição 31 e / ou 32, a meia-vida do análogo do peptídeo GIP aumenta, o que pode ser devido à degradação diminuída do terminal C, que aumenta a estabilidade *in vivo* do análogo do peptídeo GIP.

[00179] Em uma concretização da presente divulgação, Z compreende pelo menos dois P.

[00180] Em uma concretização da presente divulgação, Z é um peptídeo selecionado do grupo que consiste em

- uma glicina ou uma prolina,

- GP, GPS, GPSS, GPSSG, GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP e GPSSGAPPPS,

- PS, PSS, PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

- GK, GKK, GKKN, GKKND, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e

GKKNDWKHNITQ,

- GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP, GPSSGAPPPS, GKKNDW, GKKKDW, GKKNDK GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ, ou uma variante deste, compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um de os resíduos de aminoácidos, ou

- PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS, ou uma variante dos mesmos compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos.

[00181] Em uma concretização da presente divulgação, uma molécula de ácido graxo, uma molécula de ácido graxo não está ligada ao resíduo de aminoácido na posição 3 da SEQ ID NO: XX ou uma variante desta.

[00182] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo não está ligada ao grupo amino N-terminal do resíduo de aminoácido na posição 3 da SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1 or SEQ ID NO: GIP(3-30).

[00183] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo não está ligada ao grupo amino N-terminal do resíduo de aminoácido na posição 4 da SEQ ID NO: GIP (4-30)X_2 ou SEQ ID NO: GIP (4-30).

[00184] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo não está ligada ao grupo amino N-terminal do resíduo de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: GIP (5-30).

[00185] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo não está ligada a um resíduo de aminoácido de Z.

[00186] Em uma concretização, o análogo de peptídeo GIP da presente divulgação tem um N-terminal livre. Assim, o terminal N do análogo do peptídeo GIP compreende uma porção amino (-NH2) que não é substituída, tal como a qual não é acetilada, acilada ou alquilada. Portanto, o terminal N do análogo de peptídeo GIP pode compreender uma porção amino livre (-NH2).

[00187] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido em qualquer uma das posições 7 a 29 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como SEQ ID NO: XX. Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido em qualquer uma das posições 7 a 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante dos mesmos.

[00188] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido em qualquer uma das posições 6 a 29 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como SEQ ID NO: XX. Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido em qualquer uma das posições 6 a 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante dos mesmos.

[00189] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido em qualquer uma

das posições 4 a 29 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como SEQ ID NO: XX. Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido em qualquer uma das posições 4 a 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante dos mesmos.

[00190] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido na posição 5, posição 6, posição 7, posição 8, posição 9, posição 10, posição 11, posição 12, posição 13, posição 14, posição 15, posição 16 , posição 17, posição 18, posição 19, posição 20, posição 21, posição 22, posição 23, posição 24, posição 25, posição 26, posição 27, posição 28 ou posição 29 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo.

[00191] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido na posição 6, posição 7, posição 8, posição 9, posição 10, posição 11, posição 12, posição 13, posição 14, posição 15, posição 16, posição 17, posição 18, posição 19, posição 20, posição 21, posição 22, posição 23, posição 24, posição 25, posição 26, posição 27, posição 28 ou posição 29 da SEQ ID NO: hGIP (6-30), ou uma variante funcional da mesma.

[00192] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido na posição 5, posição 6, posição 7, posição 8, posição 9, posição 10, posição 11, posição 12, posição 13, posição 14, posição 15,

posição 16, posição 17, posição 18, posição 19, posição 20, posição 21, posição 22, posição 23, posição 24, posição 25, posição 26, posição 27, posição 28 ou posição 29 de SEQ ID NO: hGIP (5-30), ou uma variante funcional do mesmo.

[00193] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido na posição 4, posição 5, posição 6, posição 7, posição 8, posição 9, posição 10, posição 11, posição 12, posição 13, posição 14, posição 15 , posição 16, posição 17, posição 18, posição 19, posição 20, posição 21, posição 22, posição 23, posição 24, posição 25, posição 26, posição 27, posição 28 ou posição 29 de SEQ ID NO: hGIP (3-30), ou uma variante funcional da mesmo.

[00194] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um ou mais resíduos de aminoácidos na região intermediária de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00195] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um ou mais resíduos de aminoácidos em qualquer uma das posições 11 a 21 qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00196] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um ou mais resíduos de aminoácidos em

qualquer uma das posições 11, 12, 17, 18 e 20 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00197] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um ou mais resíduos de aminoácidos em qualquer uma das posições 11, 12, 17 e 18 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo. A ligação de um ácido graxo em qualquer uma dessas posições pode resultar em um análogo de peptídeo GIP com meia-vida, particularmente, longa e tendo uma potência antagonista particularmente alta.

[00198] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao grupo épsilon-amino de um resíduo K ou de um resíduo Orn do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional desta compreendendo pelo menos um resíduo K ou Orn.

[00199] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao grupo amino da cadeia lateral do resíduo de aminoácido na posição 16 do referido análogo de peptídeo

GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00200] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao K na posição 16 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00201] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao grupo amino da cadeia lateral do resíduo de aminoácido na posição 18 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante do mesmo, em que H na posição 18 foi substituído por K ou Orn no referido análogo de peptídeo GIP. A ligação de um ácido graxo ao grupo amino da cadeia lateral do resíduo de aminoácido na posição 18 pode resultar em um análogo de peptídeo GIP com meia-vida particularmente longa e tendo uma potência antagonista particularmente alta.

[00202] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao grupo amino da cadeia lateral do resíduo de aminoácido na posição 11 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO:

GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante deste, em que S na posição 11 foi substituído por K ou Orn no referido análogo de peptídeo GIP.

[00203] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao grupo amino da cadeia lateral do resíduo de aminoácido na posição 12 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante do mesmo, em que I na posição 12 foi substituído por K ou Orn no referido análogo de peptídeo GIP.

[00204] Em uma concretização, pelo menos uma molécula de ácido graxo é ligada ao resíduo de aminoácido nas posições 11 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00205] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao K na posição 11 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00206] Em uma concretização, pelo menos uma molécula de ácido graxo está ligada ao resíduo de aminoácido nas posições 12 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00207] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao K na posição 12 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00208] Em uma concretização, pelo menos uma molécula de ácido graxo está ligada ao resíduo de aminoácido nas posições 17 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00209] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao K na posição 17 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-

30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00210] Em uma concretização, pelo menos uma molécula de ácido graxo está ligada ao resíduo de aminoácido nas posições 18 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00211] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao K na posição 18 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) ou uma variante funcional do mesmo.

[00212] Em uma concretização, pelo menos uma molécula de ácido graxo é ligada a uma lisina na posição 18 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) e pelo menos dois dos aminoácidos nas posições 9, 15 e 24 de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) são E.

[00213] Em uma concretização, pelo menos uma molécula

de ácido graxo é ligada a um aminoácido no meio do análogo de peptídeo GIP, tal como em qualquer uma das posições 11 a 18, tal como na posição 11 ou 18 do análogo de peptídeo GIP.

[00214] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou variante funcional do mesmo, sendo o referido peptídeo um análogo de qualquer uma das SEQ ID NO: GIP (3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP (3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP (3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP (3-30) e tendo uma sequência selecionada a partir do grupo que consiste em:

EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30),

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK - Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK - Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3S ;H18K],

SGTFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3S;K16R;H18K;K30R],

EGTFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [S11K],

EGTFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [I12K],

EGTFISDYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [Q20K],

EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVKWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [N24K],

EGTFISDYSIAMDKKHQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [I17K],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQG – Z; SEQ ID NO:; GIP(3-30) [H18K;K30G],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAGG – Z; SEQ ID NO:; GIP(3-30)

[H18K;Q29G;K30G],

EGTFISEYSIAMEKIKQQEFVQWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;D15E;H18K;D21E;N24Q],

EGTFISEYSIAMEKIKQQDFVQWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;D15E;H18K;N24Q],

EGTFISEYSAibANleEKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E],

EGTFISEYSIAibMEKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K;N24E],

EGTFISDYSIALDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K],

EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K],

EGTFISDYSIAEDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14E;H18K],

EGTFISDYSIAKDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14K;H18K],

EGTFISDYSIASDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14S;H18K],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVEWLLAQA – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K;N24E;K30A],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLEQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K;A28E],

VGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3V;H18K],

AibGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3Aib;H18K],

PGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3P;H18K],

VETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3V;G4E;H18K],

AibETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3Aib;G4E;H18K],

GETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3G;G4E;H18K],

PETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3P;G4E;H18K],

DTTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3D;G4T;H18K],

GETFISDYAIALDKIKQQDFVEWLLAQG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3G;G4E;S11A;M14L;H18K;N24E;K30G],

GETFISTYSIALDKIKQQDFVEWLLAQG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3G;G4E;D9T;M14L;H18K;N24E],

EGTFISTYKIALDKIHQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9T;S11K; M14L;N24E],

EGTFISDYSIAibMDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO; GIP(3-30) [A13Aib;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibLDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibNleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSIALDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAKDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30)

[M14K;H18K;N24E],
EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVNWLLAGG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K;Q29G;K30G],
EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAGG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K;N24E;Q29G;K30G],
EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],
EGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],
yGluGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3yGlu;H18K],βGluGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3βGlu;H18K],
XGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3Glutaric acid(X);H18K],
EGTFISDYSIALDKIKQQDFVEWLLAGG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K;N24E;Q29G;K30G],
EGTFISEYSIALEKIKQQEFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],
EGTFISEYSIANleEKIKQQEFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],
yGluGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3yGlu(L-isomer);M14Nle;H18K;N24E],
yGluGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3yGlu(D-isomer);M14Nle;H18K;N24E],
βGluGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3βGlu;M14Nle;H18K;N24E],
XGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3Glutaric acid(X);M14Nle;H18K;N24E],
βGluGTFISDYSIAibNleDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: GIP(3-

30) [E3βGlu; A13Aib; M14Nle; H18K],

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K;A28E],

EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K;A28E], and

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**EGG** – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K;A28E;Q29G;K30G]

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 4 a 29 de qualquer uma das sequências acima, e em que o referido peptídeo pode ser carboxilado C-terminal.

[00215] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou variante funcional do mesmo, sendo o referido peptídeo um análogo de hGIP5-30 (SEQ ID NO: GIP (5-30)) e tendo uma sequência selecionada a partir do grupo que consiste em:

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK - Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30)

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQK - Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [S11K],

TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK - Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [H18K],

TFISDYKIAMDRIHQQDFVNWLLAQR – Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [S11K;K16R;K30R],

TFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [I12K],

TFISDYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [Q20K], e

TFISDYSIAMDKIHQQDFVKWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30)

[N24K],

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 4 a 29 de qualquer uma das sequências acima, e em que o referido peptídeo pode ser carboxilado C-terminal.

[00216] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP ou variante funcional do mesmo, sendo o referido peptídeo um análogo de hGIP6-30 (SEQ ID NO: GIP (6-30)) e tendo uma sequência selecionada a partir do grupo que consiste em:

FISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(6-30) [H18K],

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 4 a 29 de qualquer uma das sequências acima, e em que o referido peptídeo pode ser carboxilado C-terminal.

[00217] Em uma concretização, o análogo de peptídeo GIP da presente divulgação é C-terminalmente amidado (-NH_2).

[00218] Em uma concretização, o análogo de peptídeo GIP da presente divulgação é C-terminalmente carboxilado (-COOH), tal como em que o C-terminal é um ácido carboxílico livre.

Variantes funcionais - mutantes

[00219] Em uma concretização, uma ou mais, ou todas, as referidas substituições de aminoácidos são substituições conservativas de aminoácidos (ou substituições sinônimas). Uma substituição conservativa é a substituição de

aminoácidos cujas cadeias laterais têm propriedades bioquímicas semelhantes e, portanto, não afetam a função do peptídeo.

[00220] As substituições de aminoácidos particulares, como aqui divulgadas, são K para R, A, G; E para D, S, P, G, V, ácido 2-aminoisobutírico (Aib), ácido γ-glutâmico (γGlu), ácido D-γ-glutâmico (D-γGlu), ácido β-glutâmico (βGlu), piroE (ácido piroglutâmico), ácido glutárico; L a M; Q a E; I a V; I para L, K, Aib; A a S, Aib, E; Y para W; K a Q; S a T, K; N a S; M a L, Nle, E, S, K; H a K; N, I, S, G a A; N, I, S para T; D a E, T; N a Q, E; Q a R, K, G; G a E, T, K.

[00221] Em outra concretização, uma variante funcional, conforme definido neste relatório descritivo, inclui sequências em que um alquilaminoácido é substituído por um alquilaminoácido, em que um aminoácido aromático é substituído por um aminoácido aromático, em que um aminoácido contendo enxofre é substituído por um enxofre - contendo aminoácido, em que um aminoácido contendo hidroxi é substituído por um aminoácido contendo hidroxi, em que um aminoácido ácido é substituído por um aminoácido ácido, em que um aminoácido básico é substituído por um aminoácido básico, e / ou em que um aminoácido monocarboxílico dibásico é substituído por um aminoácido monocarboxílico dibásico.

[00222] Substituições conservativas podem ser introduzidas em qualquer uma ou mais das posições especificadas acima de um análogo de peptídeo GIP selecionado de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID

NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30), desde que a variante resultante permaneça funcional. No entanto, também pode ser desejável introduzir substituições não conservativas em uma ou mais posições (substituições não sinônimas).

[00223] Uma substituição não conservadora que leva à formação de uma variante de um análogo de peptídeo GIP selecionado de qualquer uma das SEQ ID NO: XX, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30) em uma concretização compreende a substituição de resíduos de aminoácidos que i) diferem substancialmente na polaridade, por exemplo, um resíduo com uma cadeia lateral não polar (Ala, Leu, Pro, Trp, Val, Ile, Leu, Phe ou Met) substituído por um resíduo com uma cadeia lateral polar, como Gly, Ser, Thr, Cys, Tyr, Asn ou Gln ou um aminoácido carregado, como Asp, Glu, Arg ou Lys, ou substituindo um resíduo carregado ou polar por um não polar; e / ou ii) diferem substancialmente no seu efeito na orientação da estrutura do peptídeo, tal como a substituição de ou para Pro ou Gly por outro resíduo; e / ou iii) diferem substancialmente na carga elétrica, por exemplo, substituição de um resíduo carregado negativamente como Glu ou Asp por um resíduo carregado positivamente como Lys, His ou Arg (e vice-versa); e / ou iv) diferem substancialmente no volume estérico, por exemplo, substituição de um resíduo volumoso, tal como His, Trp, Phe ou Tyr por um tendo uma cadeia lateral menor, e.

Ala, Gly ou Ser (e vice-versa).

[00224] A substituição de aminoácidos pode, em uma concretização, ser feita com base em seus valores de hidrofobicidade e hidrofilicidade e a similaridade relativa dos substituintes da cadeia lateral de aminoácidos, incluindo carga, tamanho e semelhantes.

[00225] Os análogos do peptídeo GIP ou as suas variantes funcionais homólogas conforme aqui definido compreendem aminoácidos proteinogénicos ou naturais, i. e., os 22 aminoácidos incorporados naturalmente nos polipeptídeos. Destes, 20 são codificados pelo código genético universal e os 2 restantes; selenocisteína (Sec, U) e pirrolisina (Pyl, O), são incorporados em proteínas por mecanismos sintéticos únicos.

[00226] Um análogo de peptídeo GIP, conforme definido aqui em uma concretização, compreende um ou mais resíduos de aminoácidos de ocorrência não natural (aminoácidos não naturais, não proteinogênicos ou não padrão) ou miméticos de aminoácidos, tais como ácido glutárico. Os aminoácidos de ocorrência não natural incluem, por exemplo, sem limitação, beta-2-naftil-alanina, trans-3-metilprolina, 2,4-metanoprolina, cis-4-hidroxiprolina, ornitina (Orn), trans-4-hidroxiprolina, N-metilglicina, alo-treonina, metiltreonina, hidroxietilcisteína, hidroxietil-homocisteína, nitroglutamnina, homoglutamina, ácido pipecólico, ácido tiazolidina carboxílico, desidroprolina, 3- e 4-metilprolina, 3,3-dimetilprolina, tert-leucina (N-leucina, norleucina), Mox), norvalina, 2-azafenilalanina, 3-azafenilalanina, 4-azafenilalanina e 4-fluorofenilalanina.

[00227] Em uma concretização, o aminoácido Met é substituído por um análogo de aminoácido resistente à oxidação, por exemplo, norleucina (Nle) ou Leu que preserva o comprimento da cadeia lateral de aminoácido importante para interações hidrofóbicas, mas não suas propriedades de ligação de hidrogênio; ou metoxinina (Mox), um aminoácido não canônico que se assemelha mais às propriedades eletrônicas de Met em comparação com Nle; ou Lys.

[00228] Os aminoácidos padrão e / ou não padrão podem ser ligados por ligações peptídicas (para formar uma cadeia peptídica linear) ou por ligações não peptídicas (por exemplo, através das cadeias laterais variáveis dos aminoácidos). De preferência, os aminoácidos dos peptídeos aqui definidos estão ligados por ligações peptídicas.

[00229] O termo peptídeo também abrange modificações pós-tradução introduzidas por reações químicas ou catalisadas por enzimas, como são conhecidas na técnica. Estes incluem acetilação, fosforilação, metilação, glucosilação, glicação, amidação, hidroxilação, deiminação, desamidação, carbamilação e sulfatação de um ou mais resíduos de aminoácidos, e, também modificação proteolítica por proteinases conhecidas, incluindo catepsinas lisossomais, e também calpaínas, secretases e matriz-metaloproteinases.

[00230] Além disso, equivalentes funcionais dos peptídeos podem compreender modificações químicas, como ubiquitinação, marcação (por exemplo, com radionuclídeos, várias enzimas, etc.), peguilação (derivatização com polietilenoglicol) ou por inserção (ou substituição por síntese química) de aminoácidos como a ornitina, que

normalmente não ocorre em proteínas humanas (não proteinogênica).

[00231] Compostos estericamente semelhantes podem ser formulados para imitar as porções-chave da estrutura do peptídeo. Isso pode ser alcançado por técnicas de modelagem e projeto químico conhecidas pelos versados na técnica. Por exemplo, a esterificação e outras alquilações podem ser empregues para modificar o terminal amino de, e. uma estrutura de peptídeo di-arginina, para imitar uma estrutura de tetrapeptídeo. Será entendido que todas essas construções estericamente semelhantes estão dentro do âmbito da presente invenção. Os peptídeos com alquilações e esterificações N-terminal e C-terminal também estão incluídos na presente invenção. Por exemplo, o ácido glutárico é um composto estericamente semelhante que imita o ácido glutâmico.

[00232] Em uma concretização, o aminoácido N-terminal dos análogos de peptídeo GIP da presente divulgação não tem quaisquer modificações químicas. Pode ser vantajoso que o grupo amino no terminal N do análogo do peptídeo GIP seja livre, isto é, não substituído, uma vez que a substituição pode levar a efeitos agonísticos no GIPR.

[00233] Parece que estender o comprimento do ácido graxo ou do ligante, se presente, pode diminuir a potência antagonista. No entanto, incorporar simultaneamente um resíduo Aib na posição 13 parece compensar parte ou toda a potência reduzida, especialmente em combinação com E em uma ou mais das posições 9, 15, 21 e 24, tal como em combinação com E em uma ou mais das posições 9, 15 e 21.

Ligação de moléculas de ácido graxo

[00234] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um ou mais resíduos de aminoácidos com um grupo amino-alquil de cadeia lateral ($-CnH_2nNH_2$).

[00235] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um ou mais resíduos de aminoácidos com um grupo amino de cadeia lateral (NH_2).

[00236] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada a um grupo amino (NH_2) de um resíduo de aminoácido.

[00237] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao grupo amino da cadeia lateral de um resíduo de aminoácido.

[00238] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao grupo amino da cadeia lateral ε (epsilon) de um resíduo de lisina (Lys, K).

[00239] Em uma concretização, uma molécula de ácido graxo é ligada ao grupo amino da cadeia lateral δ (delta) de um resíduo de ornitina (Orn).

[00240] Em uma concretização, o resíduo de aminoácido com uma molécula de ácido graxo anexada é selecionado a partir do grupo que consiste em Lys e Orn.

[00241] Em uma concretização, o resíduo de aminoácido com uma molécula de ácido graxo anexada é Lys.

[00242] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo é ligada ao grupo delta-amino de um resíduo Orn do referido análogo de peptídeo GIP, tal como SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional compreendendo um resíduo de aminoácido Orn.

[00243] Em uma concretização, a molécula de ácido

graxo é ligada ao grupo épsilon-amino de um resíduo K do referido análogo de peptídeo GIP, tal como SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional desta.

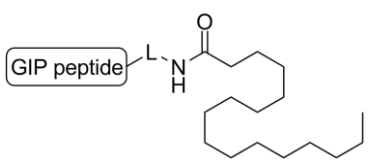
[00244] Em uma concretização, o resíduo de aminoácido com uma molécula de ácido graxo ligada é o resíduo de aminoácido N-terminal, tal como o resíduo de aminoácido N-terminal do referido análogo de peptídeo GIP, tal como SEQ ID NO: XX, ou uma variante deste, em que o referido ácido graxo está ligado a um grupo amino compreendido na cadeia lateral do aminoácido N-terminal.

[00245] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação é um ácido graxo de cadeia linear.

[00246] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação é um ácido graxo ramificado.

[00247] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação é uma molécula de ácido graxo monoacil, compreendendo um ácido graxo. Uma molécula de ácido graxo monoacil é uma molécula de ácido graxo que compreende apenas um grupo carboxila. De preferência, o grupo carboxila está localizado em uma extremidade da molécula de ácido graxo.

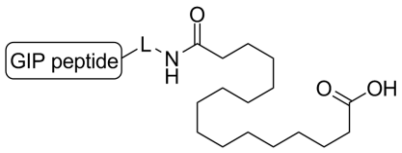
[00248] Por exemplo, um peptídeo GIP pode ser conjugado a um ácido graxo monoacil (tal como Hexadecanoil) por meio de um ligante, conforme representado na Fórmula I:



Fórmula I

[00249] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação é uma molécula de ácido graxo diacil. Uma molécula de ácido graxo diacil é uma molécula de ácido graxo que compreende dois grupos carboxila. De preferência, um ou ambos os grupos carboxila estão localizados em uma ou em cada uma das terminações da molécula de ácido graxo.

[00250] Por exemplo, um peptídeo GIP pode ser conjugado a um ácido graxo diacil, também referido como "diácido", (tal como 15-carboxi-pentadecanoil) através de um ligante, conforme representado na Fórmula II:



Fórmula II

[00251] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação é uma molécula de ácido graxo diacil que compreende dois ácidos graxos.

[00252] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação é uma molécula de ácido graxo diacil contendo dois grupos funcionais de carboxila.

[00253] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação compreende um grupo acil da fórmula $CH_3(CH_2)nCO-$, em que n é um número inteiro de 4 a 24.

[00254] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo compreende um grupo acil selecionado a partir do

grupo que consiste em $CH_3(CH_2)_6CO-$, $CH_3(CH_2)_8CO-$, $CH_3(CH_2)_{10}CO-$, $CH_3(CH_2)_{12}CO-$, $CH_3(CH_2)14CO-$, $CH_3(CH_2)_{16}CO-$, $CH_3(CH_2)_{18}CO-$, $CH_3(CH_2)_{20}CO-$ e $CH_3(CH_2)_{22}CO-$.

[00255] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é um ácido graxo (mono) acil selecionado do grupo que consiste em $CH_3(CH_2)_{10}CO-$ (lauryl, C12), $CH_3(CH_2)_{12}CO-$ (myristoil, C14), $CH_3(CH_2)_{14C}O-$ (palmitoil, C16), $CH_3(CH_2)_{16}CO-$ (estearil, C18), $CH_3(CH_2)_{18}CO-$ (arachidyl, C20) e $CH_3(CH_2)_{20}CO-$ (behenil, C22).

[00256]

[00257] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é um ácido graxo (di) acil selecionado do grupo que consiste em $HOOC-CH_3(CH_2)_{10}CO-$ (dodecanoil, C12), $HOOC-CH_3(CH_2)_{12}CO-$ (1-tetradecanoil, C14), $HOOC-CH_3(CH_2)_{14}CO-$ (hexadecanoil, C16), $HOOC-CH_3(CH_2)_{15}CO-$ (15-carboxi-pentadecanoil, C17), $HOOC-CH_3(CH_2)_{16}CO-$ (octadecanoil, C18), $HOOC-CH_3(CH_2)_{17}CO-$ (17-carboxi-heptadecanoil, C19), $HOOC-CH_3(CH_2)_{18}CO-$ (eicosanoil, C20), $HOOC-CH_3(CH_2)_{19}CO-$ (19-carboxi-nonadecanoil, C21) e $HOOC-CH_3(CH_2)_{20}CO-$ (behenil, C22).

[00258] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo compreende dois ácidos graxos, cada um selecionado do grupo que consiste em $CH_3(CH_2)_{10}CO-$ (lauril, C12), $CH_3(CH_2)_{12}CO-$ (miristoil, C14), $CH_3(CH_2)_{14C}O-$ (palmitoil, C16), $CH_3(CH_2)_{16}CO-$ (estearil, C18), $CH_3(CH_2)_{18}CO-$ (araquidil, C20) r $CH_3(CH_2)_{20}CO-$ (behenil, C22).

[00259] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo compreende um grupo acil da fórmula $COOH(CH_2)_nCO-$ (ácido dicarboxílico), em que n é um número inteiro de 4 a

24.

[00260] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo compreende um grupo acil selecionado do grupo que consiste em $COOH(CH_2)_{14}CO$- (C16 diácido), $COOH(CH_2)_{16}CO$- (C18 diácido), $COOH(CH_2)_{18}CO$- (C20 diácido) e $COOH(CH_2)_{20}CO$- (C22 diácido).

[00261] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é selecionada a partir de C12, C14, C16, C18, C20 e C22.

[00262] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é selecionada a partir de diácido C14, diácido C16, diácido C18, diácido C20 e diácido C22.

[00263] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é palmitoil.

[00264] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é ácido 1,16-hexadecanodioico / ácido hexadecanodioico.

[00265] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é 15-carboxi-pentadecanoil.

[00266] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é estearil.

[00267] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é ácido 1,18-octadecanodioico / ácido octadecanodioico.

[00268] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é 17-carboxi-heptadecanoil.

[00269] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é araquidil.

[00270] Em uma concretização, a referida molécula de

ácido graxo é 1,20-ácido eicosanóico / ácido eicosanóico.

[00271] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é 19-carboxi-nonadecanoil.

[00272] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é behenil.

[00273] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo é 1,22-ácido docosanóico / ácido docosanóico.

[00274] Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo compreende ou consiste em $COOH(CH_2)14CO-$. Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo compreende ou consiste em $COOH(CH_2)16CO-$. Em uma concretização, a referida molécula de ácido graxo compreende ou consiste em $COOH(CH_2)18CO-$.

[00275] Uma molécula de ácido graxo pode ser ligada a um resíduo de aminoácido diretamente, de modo que um grupo carboxila da molécula de ácido graxo forme uma ligação amida com um grupo amino do resíduo de aminoácido.

Ligação de moléculas de ácido graxo por meio de um ligante

[00276] A ligação de moléculas de ácido graxo a um peptídeo aqui pode ocorrer tanto diretamente ou indiretamente, ou seja, através de um ligante ou espaçador.

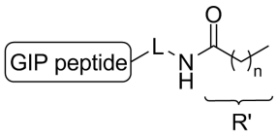
[00277] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação é ligada a um resíduo de aminoácido diretamente.

[00278] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação está diretamente ligada ao grupo alfa-amino de um resíduo de aminoácido, em que o referido resíduo de aminoácido é o resíduo de aminoácido N-terminal.

[00279] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação está diretamente ligada ao grupo épsilon-amino de um resíduo Lys.

[00280] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação está diretamente ligada ao grupo delta-amino de um resíduo Orn.

[00281] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo de acordo com a presente divulgação é ligada a um resíduo de aminoácido por meio de um ligante ou espaçador, conforme representado na Fórmula III:



Fórmula III:

[00282] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo, de acordo com a presente divulgação, é ligada ao grupo épsilon-amino de um resíduo Lys via ligante ou espaçador.

[00283]

[00284] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo, de acordo com a presente divulgação, é ligada ao grupo delta-amino de um resíduo de Orn via ligante ou espaçador.

[00285] Em uma concretização, a molécula de ácido graxo pode ser ligada a um resíduo de aminoácido por meio de um espaçador (ou ligante) de tal forma que um grupo amino do ligante forme uma ligação amida com um grupo carboxila da molécula de ácido graxo.

[00286] Em uma concretização, o ligante é um α, ω-aminoácido. Exemplos de ligantes adequados são ácido succínico, Lys, Glu ou Asp, ou um dipeptídeo como Gly-Lys. Quando o ligante é o ácido succínico, um grupo carboxila do

mesmo pode formar uma ligação amida com um grupo amino do resíduo de aminoácido e o outro grupo carboxila do mesmo pode formar uma ligação amida com um grupo amino da molécula de ácido graxo. Quando o ligante é Lys, Glu ou Asp, o grupo carboxila do mesmo pode formar uma ligação amida com um grupo amino do resíduo de aminoácido, e o grupo amino deste pode formar uma ligação amida com um grupo carboxila da molécula de ácido graxo. Quando Lys é usado como o ligante, um ligante adicional pode, em alguns casos, ser inserido entre o grupo ε-amino de Lys e a molécula de ácido graxo. Em uma concretização, esse ligante adicional é o ácido succínico que forma uma ligação amida com o grupo ε-amino de Lys e com um grupo amino presente na molécula de ácido graxo. Outros ligantes são Nε- (γ-L-glutamil), Nε- (β-L-asparagil), Nε-glicil e Nε- (α- (γ-aminobutanoil)).

[00287] Em uma concretização, o ligante compreende uma ou mais porções selecionadas individualmente a partir do grupo que consiste em:

a. α-aminoácido, γ-aminoácido ou ω-aminoácido,

b. um ou mais aminoácidos selecionados do grupo que consiste em ácido succínico, Lys, Glu, Asp,

c. um ou mais de γ-aminobutanoil (ácido γ-aminobutírico), γ-Glu (ácido γ-glutâmico), β-Asp (β-asparagil), β-Ala (β-alanil) e Gly, e

d. [Ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico] n (AEEAcn), em que n é um número inteiro entre 1 e 50, tal como um número inteiro entre 1-4, 1-3 ou 1-2.

[00288] Em uma concretização, o ligante é um ligante hidrofílico. Em uma concretização, o ligante é um ligante

hidrofílico de aminoácido não natural.

[00289] Em uma concretização, o ligante é selecionado a partir do grupo que consiste em γ-aminobutanoil (ácido γ-aminobutírico), γ-glutamil (ácido γ-glutâmico), β-asparagil, β-alanil e glicil. Em uma concretização, o ligante compreende um ou mais de γ-aminobutanoil (ácido γ-aminobutírico), γ-glutamil (ácido γ-glutâmico), β-asparagil, β-alanil e glicil.

[00290] Em uma concretização, o ligante é uma repetição de porções ligantes individuais. Em uma concretização, o ligante é uma repetição de porções de ligante idênticas. Em uma concretização, o ligante é uma repetição de diferentes frações de ligante.

[00291] Em uma concretização, o ligante é o ácido γ-glutâmico.

[00292] Em uma concretização, o ligante é o ácido γ-glutâmico - ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico (γ-Glu) - (AEEAc) ou uma repetição do mesmo.

[00293] Em uma concretização, o ligante compreende uma ou mais repetições de ácido γ-glutâmico - ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico (γ-Glu)-($AEEAc_n$).

[00294] Os exemplos de ligantes aqui divulgados são tais que podem ser ligados a um resíduo de aminoácido do análogo de peptídeo GIP através de qualquer uma das extremidades do ligante. Assim, se, por exemplo, o ligante compreende uma ou mais repetições de ácido γ-glutâmico - ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico (γ-Glu)-($AEEAc_n$), o referido ligante pode ser ligado a um resíduo de aminoácido do Análogo de peptídeo GIP tanto via γ-Glu quanto via $AEEAc_n$.

[00295] Em uma concretização, o ligante é [ácido γ-glutâmico] - [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico] n (γ-Glu) - ($AEEAc_n$), em que n é um número inteiro entre 1 e 50.

[00296] Em uma concretização, o ligante é [ácido γ-glutâmico] - $[ácido\ 8\text{-}amino\text{-}3,6\text{-}dioxaoctanóico]_n$(γ-Glu) - ($AEEAc_n$), em que n é um número inteiro entre 1 e 50, tal como um número inteiro entre 1 - 2, 2 - 3, 3 - 4, 4 - 5, 5 - 6, 6 - 7, 7 - 8, 8 - 9, 9 - 10, 10 - 11, 11 - 12, 12 - 13, 13 - 14, 14 - 15, 15 - 20, 20 - 25, 25 - 30, 30 - 35, 35 - 40, 40 - 45, 45 - 50.

[00297] Em uma concretização, o ligante é [ácido γ-glutâmico] - $[ácido\ 8\text{-}amino\text{-}3,6\text{-}dioxaoctanóico]_n$(γ-Glu) - ($AEEAc_n$), em que n é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 1, 2 , 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 , 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 e 50.

[00298] Em uma concretização, o ligante é $[ácido\ 8\text{-}amino\text{-}3,6\text{-}dioxaoctanóico]_n(AEEAc_n)$, em que n é um número inteiro entre 1 e 50, tal como um número inteiro entre 1 - 2, 2 - 3, 3 - 4, 4 - 5, 5 - 6, 6 - 7, 7 - 8, 8 - 9, 9 - 10, 10 - 11, 11 - 12, 12 - 13, 13 - 14, 14 - 15, 15 - 20, 20 - 25, 25 - 30, 30 - 35, 35 - 40, 40 - 45, 45 - 50.

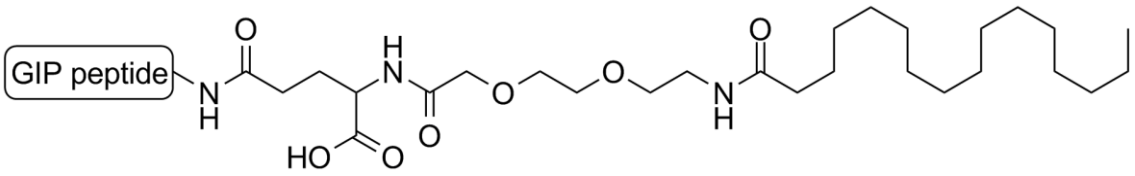
[00299] Em uma concretização, o ligante é $[ácido\ 8\text{-}amino\text{-}3,6\text{-}dioxaoctanóico]_n(AEEAc_n)$, em que n é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49

e 50.

[00300] Em uma concretização, o ligante é [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico]$_n$(AEEAc$_n$), em que n é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 1, 2, 3.

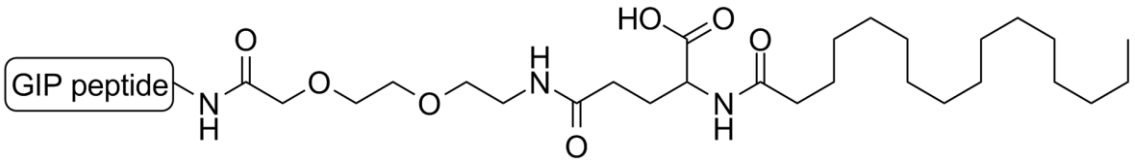
[00301] Em uma concretização, o ligante é [ácido γ-glutâmico] - [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico]$_n$(γ-Glu) - AEEAc$_n$), em que n é um número inteiro selecionado a partir do grupo que consiste em 1, 2, 3.

[00302] Em uma concretização, o ligante é [ácido γ-glutâmico] - [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico] (γ-Glu) - AEEAc ou [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico] - [γ-glutâmico ácido] (AEEAc-γ-Glu). Por exemplo, um peptídeo GIP pode ser conjugado a um ácido graxo (por exemplo C16 ou ácido palmítico / palmitoil na Fórmula IV, mas qualquer outro ácido graxo pode ser usado) via [ácido γ-glutâmico] - [8-amino-3, Ácido 6-dioxaoctanóico], conforme representado na Fórmula IV:



Fórmula IV: a fórmula não descreve a estereoquímica, de uma forma geral, a forma L natural é usada, a menos que especificado de outra forma.

[00303] Por exemplo, um peptídeo GIP pode ser conjugado a um ácido graxo (por exemplo C16 ou ácido palmítico / palmitoil na Fórmula IV, mas qualquer outro ácido graxo pode ser usado) via [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico] - [ácido γ-glutâmico], conforme representado na Fórmula V:



Fórmula V: a fórmula não descreve a estereoquímica, de uma forma geral, a forma L natural é usada, a menos que especificado de outra forma.

[00304] Em uma concretização, o ligante é [ácido γ-glutâmico] - [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico] 2 (γ-Glu) - (AEEAc) 2. Por exemplo, o ligante pode compreender ou consistir em yGlu-AEEAc-AEEAc- ou AEEAc-yGlu-AEEAc- ou AEEAc-AEEAc-yGlu-.

[00305] Em uma concretização, o ligante é [ácido γ-glutâmico] - [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico] 3 (γ-Glu) - (AEEAc) 3. Por exemplo, o ligante pode compreender ou consistir em yGlu-AEEAc-AEEAc- AEEAc- ou AEEAc-yGlu-AEEAc-AEEAc- ou AEEAc-AEEAc-yGlu-AEEAc- ou AEEAc-AEEAc- AEEAc-yGlu-.

[00306] Conforme fornecido neste relatório descritivo, um ligante compreendendo ou consistindo na um ácido γ-glutâmico e uma, duas ou três porções de ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico pode ser anexado a um resíduo de aminoácido do análogo de peptídeo GIP por meio de um γ-Glu ou via $AEEAc_n$.

[00307] Em uma concretização, o ligante é um resíduo de aminoácido, exceto Cys. Em uma concretização, o ligante é 4-Abu. Em uma concretização, o ligante é ácido γ-aminobutúrico.

[00308] Em outra concretização, o ligante é um dipeptídeo, tal como um dipeptídeo em que o resíduo de

aminoácido C-terminal é Lys, His ou Trp, de preferência Lys, e em que o resíduo de aminoácido N-terminal é selecionado a partir do grupo que compreende Ala, Arg, Asp, Asn, Gly, Glu, Gln, Ile, Leu, Val, Phe e Pro. Em uma concretização, o ligante dipeptídico é Gly-Lys.

[00309] Em uma concretização, o ligante compreende uma ou mais frações selecionadas do grupo que consiste em γ-aminobutanoil (ácido γ-aminobutírico), γ-glutamil (ácido γ-glutâmico), β-asparagil, β-alanil e glicil. Em uma concretização, o ligante compreende um ou mais de γ-aminobutanoil (ácido γ-aminobutírico), γ-glutamil (ácido γ-glutâmico), β-asparagil, β-alanil, glicil, ácido γ-glutâmico - 8-amino-3, Ácido 6-dioxaoctanóico (γ-Glu- AEEAcn, em que n é um número inteiro entre 1 e 50), um resíduo de aminoácido exceto Cys, 4-Abu, ácido γ-aminobutúrico e um dipeptídeo.

[00310] Em outra concretização, o ligante é um grupo de ácido alcano α, ω-dicarboxílico não ramificado tendo de 1 a 7 grupos metileno, de preferência dois grupos metileno, cujo ligante forma uma ponte entre um grupo amino do peptídeo pai e um grupo amino da molécula de ácido graxo.

[00311] Em uma concretização, o análogo de peptídeo GIP divulgado neste relatório descritivo compreende um ácido graxo e a molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido por meio de um ligante de modo que a combinação de ligante e ácido graxo é selecionada a partir do grupo que consiste em:

i. Hexadecanoil-γ-Glu-

ii. Hexadecanoil-γ-Glu-γ-Glu-

iii. Hexadecanoil-γ-Glu-AEEAc-

iv. Hexadecanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-

v. Hexadecanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

vi. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-

vii. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-γ-Glu-

viii. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-

ix. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-

x. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

XI. Octadecanoil-γ-Glu-

xii. Octadecanoil-γ-Glu-γ-Glu-

xiii. Octadecanoil-γ-Glu-AEEAc-

xiv. Octadecanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xv. Octadecanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xvi. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-

xvii. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-γ-Glu-

xviii. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-

xix. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xx. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xxi. Eicosanoil-γ-Glu-

xxii. Eicosanoil-γ-Glu-γ-Glu-

xxiii. Eicosanoil-γ-Glu-AEEAc-

xxiv. Eicosanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xxv. Eicosanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

xxvi. [19-carboxi-nonadecanoil]-γ-Glu-

xxvii. [19-carboxi-nonadecanoil]-γ-Glu-γ-Glu-

xxviii. [19-carboxi-nonadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-

xxix. [19-carboxi-nonadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-

xxx. [19-carboxi-nonadecanoil] -γ-Glu-AEEAc-AEEAc-

AEEAc-.

[00312] Em uma concretização, o análogo de peptídeo GIP divulgado neste relatório descritivo compreende um ácido graxo e a molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido por meio de um ligante de modo que a combinação de ligante e ácido graxo é selecionada a partir do grupo que consiste em:

i. [15-Carboxi pentadecanoil-yGlu

ii. [17-carboxi-heptadecanoil] -y-Glu-AEEAc-AEEAc-, e

iii. [17-carboxi-heptadecanoil] -yGlu-yGlu

Peptídeos GIP com ácido graxo

[00313] Em uma concretização, o análogo de GIP, conforme definido neste relatório descritivo, é selecionado a partir do grupo que consiste em:

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-3xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-3xAEEAc+y-glu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-

39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C18/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-yGlu-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C18-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C18-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K),

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPP- C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(9) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPP- C16-diácido/K18:

SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex8) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAP- C16-diácido/K18:

SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex7) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGA- C16-diácido/K18:

SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex6) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSG- C16-diácido/K18:

SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex5) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSS- C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex4) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPS- C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex3) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGP- C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex2) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKG-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-31) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGK-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-32) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKK-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-33) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKN-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-34) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKND-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-35) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-C16-diácido/K18:

SEQ ID NO: GIP(3-36) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWK-C16-diácido/K18:

SEQ ID NO: GIP(3-37) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKH-C16-diácido/K18:

SEQ ID NO: GIP(3-38) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHN-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-39) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNI-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-40) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNIT-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-41) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-42) [H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-3xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-3xAEEAc+y-glu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [E3S;H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C18-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C18-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;H18K],

SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;K16R;H18K;K30R],

SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-3xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;K16R;H18K;K30R],

SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-3xAEEAc+y-glu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;K16R;H18K;K30R],

SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-

C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [E3S;K16R;H18K;K30R],

SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C18-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;K16R;H18K;K30R],

SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;K16R;H18K;K30R],

SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C18-diácido/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;K16R;H18K;K30R],

EGTFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu- C18-diácido/K11; SEQ ID NO: GIP(3-36) [S11K],

EGTFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu- C18-diácido/K12; SEQ ID NO: GIP(3-36) [I12K],

EGTFISDYSIAMDKIHQ**K**DFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K20; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexQ20K],

EGTFISDYSIAMDK**K**HQQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K17; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexI17K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQ**G**PSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu- C18-diácido; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K;K30G],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLA**GG**PSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu- C18-diácido; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K;Q29G;K30G],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLA**GG**PSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39)

[CexH18K;Q29G;K30G],

EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQ**E**FV**Q**WLLAQKPSSGAPPPS- C16-diácido; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexD9E;D15E;H18K;D21E;N24Q],

EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS- C16-diácido; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;D15E;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YS**Aib**A**NleE**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E],

EGTFIS**E**YSI**Aib**M**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K;N24E],

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K],

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K],

EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle;H18K],

EGTFISDYSIA**E**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14E;H18K],

EGTFISDYSIA**K**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14K;H18K],

EGTFISDYSIA**K**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14K;H18K],

EGTFISDYSIA**S**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K;

SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14S;H18K],
EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFV**E**WLLAQ**A**PSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K;N24E;K30A],
EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWL**E**AQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K;L27E],
EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLL**E**QKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K;A28E],
VGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3V;H18K],
AibGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Aib;H18K],
PGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3P;H18K],
VETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3V;G4E;H18K],
AibETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Aib;G4E;H18K],
GETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3G;G4E;H18K],
PETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3P;G4E;H18K],
DTTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3D;G4T;H18K],
GETFISDY**A**IA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQ**G**PSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: (GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3G;G4E;S11A;M14L;H18K;N24E;K30G],
GETFIS**T**YSIA**L**DKI**K**QQDFVEWLLAQ**K**PSSGAPPPS-C16-diácido/18K;
SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39)

[E3G;G4E;D9T;M14L;H18K;N24E],

EGTFIS**T**Y**K**IA**L**DKIHQQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS- yGlu-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9T;S11K; M14L;N24E],

GETFISDY**A**IA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQ**G(NH2)**PSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3G; G4E; S11A; M14L;H18K;N24E;K30G],

EGTFISDYSI**Aib**MDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39)

[M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSIA**K**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14K;H18K;N24E],

EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLLA**GG**PSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle;H18K;Q29G;K30G],

EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLA**GG**PSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle;H18K;N24E;Q29G;K30G],

EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: 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-diácido/18K; SEQ ID NO: 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-diácido/18K; SEQ ID NO: 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-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

yGluGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3yGlu;H18K],**βGlu**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu;H18K], **X**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ

ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Glutaric acid(X);H18K], EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLA**GG**PSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K;N24E;Q29G;K30G], EGTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],EGTFIS**E**YSIA**NleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21EN24E], **yGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3yGlu(L-isomer);M14Nle;H18K;N24E], **yGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3yGlu(D-isomer);M14Nle;H18K;N24E], **βGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu;M14Nle;H18K;N24E], **βGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu;M14Nle;H18K;N24E],

XGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Glutaric acid(X);M14Nle;H18K;N24E],

XGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Glutaric acid(X);M14Nle;H18K;N24E],

βGluGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diácido/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu;A13Aib;M14Nle;H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQ**P**SSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: ; GIP(3-30)+Cex(32-39) [H18K;Q29G;K30P]),

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: ; GIP(3-30)Cex(31-39) [M14L;H18K;A28E],

EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: ; GIP(3-30)Cex(31-39) [M14Nle;H18K;A28E],

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**EGG**PSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: ; GIP(3-30)Cex(31-39) [M14L;H18K;A28E; Q29G;K30G], AT691,

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK(NH2)PSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 [H18K], AT650

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLL**EGG**PSSGAPPPS- C16-diácido/K18; GIP(3-30)+Cex(31-39), AT626,

ou uma variante funcional do mesmo,

em que o referido ácido graxo é ligado diretamente ou por meio de um ligante / espaçador conforme definido neste relatório descritivo.

[00314] Conclui-se que C16 é o ácido graxo $CH_3(CH_2)14CO$-(palmitoil) e C18 é o ácido graxo $CH_3(CH_2)16CO$-(estearil). O sufixo "-diácido" significa que a molécula de ácido graxo é uma molécula de ácido graxo diacil. Nenhum sufixo se refere a uma molécula de ácido graxo monoacil.

[00315] Segue-se que C20 é o ácido graxo $CH_3(CH_2)18CO$-(araquidil). O sufixo "-diácido" significa que a molécula de ácido graxo é uma molécula de ácido graxo diacil. Nenhum sufixo se refere a uma molécula de ácido graxo monoacil.

[00316] Conclui-se que C22 é o ácido graxo $CH_3(CH_2)20CO$-(behenil). O sufixo "-diácido" significa que a molécula de ácido graxo é uma molécula de ácido graxo diacil. Nenhum sufixo se refere a uma molécula de ácido graxo monoacil.

[00317] Em uma concretização, o análogo de GIP, conforme definido neste relatório descritivo, é selecionado a partir do grupo que consiste em:

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKK-y-glu- C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-33) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-y-glu- C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-36) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu- C18-diácido/K11, SEQ ID NO: GIP(5-36) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K11, SEQ ID NO: GIP(5-36) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu-C18 /K11, SEQ ID NO: GIP(5-36) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW- yGlu-yGlu-C18 /K11, SEQ ID NO: GIP(5-36) [S11K],

TFISDYS**K**AMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu-C18diácido/K12 SEQ ID NO: GIP(5-36) [I12K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHN-y-glu-C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-39) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ-y-glu-C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-42) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKG-y-glu- C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-31) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGK-y-glu- C16diácido/K11 SEQ

ID NO: GIP(5-32) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKN-y-glu- C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-34) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKND-y-glu- C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP (5-35) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWK-y-glu- C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-37) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKH-y-glu- C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-38) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNI-y-glu- C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-40) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNIT-y-glu- C16diácido/K11 SEQ ID NO: GIP(5-41) [S11K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQK PSSGAPPPS(NH_2)-2xPEG+yGlu- C18-diácido/K11; SEQ ID NO: GIP(5-30)+Cex31-39 [S11K], TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-3xAEEAc+y-glu- C16diácido/K11; SEQ ID NO: GIP(5-36) [S11K;K16R;K30R;K32R;K33R],

TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-3xAEEAc+y-glu- C18diácido/K11; SEQ ID NO: GIP(5-36) [S11K;K16R;K30R;K32R;K33R],

TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu- C16diácido/K11; SEQ ID NO: GIP(5-30)+Cex [S11K;K16R;K30R],

TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu- C16diácido/K11; SEQ ID NO: GIP(5-30)+Cex [S11K;K16R;K30R],

TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu- C18diácido/K11; SEQ ID NO: GIP(5-30)+Cex [S11K;K16R;K30R],

TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu- C18diácido/K11; SEQ ID NO: GIP(5-30)+Cex [S11K;K16R;K30R],

TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C18diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(5-36) [H18K],

TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)- 2xPEG+yGlu-C18-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(5-30)+Cex(31-39) [H18K],

TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-yGlu- C16-diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(5-30)+Cex(31-39) [H18K},

TFISDYSIAMDKIHQ**K**DFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C18diácido/K20; SEQ ID NO: GIP(5-36) [Q20K],

TFISDYSIAMDKIHQ**K**DFVNWLLAQKGKKNDW(NH_2)-2xAEEAc+y-glu-C18diácido/K20; SEQ ID NO: GIP(5-36) [Q20K],

TFISDYSIAMDKIHQQDFV**K**WLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C18diácido/K24; SEQ ID NO: GIP(5-36 [N24K],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAGGPSSGAPPPS(NH_2)-2xPEG+yGlu-C18-diácido/K11; SEQ ID NO: GIP(5-30)+Cex(31-39) [S11K;Q29G;K30G],

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2) 2xPEG+yGlu-C18-diácido/K11 AT632, e

ou uma variante funcional do mesmo.

[00318] Em uma concretização, o análogo de GIP é selecionado a partir do grupo que consiste em:

FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKK-C16diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(6-33) [H18K],

FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-C16diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(6-36) [H18K],

FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHN-C16diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(6-39) [H18K],

FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ-C16diácido/K18; SEQ ID NO: GIP(6-42) [H18K], and

FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS- C16diácido/K18;

SEQ ID NO: GIP(6-30)+Cex [H18K],

ou uma variante funcional do mesmo,

em que o referido ácido graxo é ligado diretamente ou por meio de um ligante / espaçador, conforme definido neste relatório descritivo.

Composto

[00319] É um outro aspecto fornecer um composto compreendendo ou consistindo na um peptídeo conforme definido neste relatório descritivo. Em uma concretização, o referido composto é formulado como um monômero de peptídeo (isto é, compreendendo 1 cópia do peptídeo), enquanto em outra concretização, o referido composto é formulado como um multímero de peptídeo.

Composto multimérico

[00320] Em uma concretização, o peptídeo de acordo com a presente divulgação é formulado como um multímero. Um multímero é uma proteína que compreende ou consiste em monômeros de peptídeos múltiplos. Um multímero é um agregado de várias moléculas que geralmente é mantido junto com ligações não covalentes. Esta definição distingue um multímero de um polímero, que é uma série de monômeros que são mantidos juntos por ligações covalentes.

[00321] Uma sequência de peptídeo da presente divulgação está em uma concretização conectada a outra sequência de peptídeo (idêntica ou não idêntica) da presente divulgação por uma ligação química ou através de um grupo ligante. Em algumas concretizações, um peptídeo da divulgação é formulado como um oligômero ou multímero de monômeros, em que cada monômero é como uma sequência de

peptídeo conforme definido de acordo com a presente divulgação.

[00322] Assim, de acordo com a divulgação, um composto multimérico está em uma concretização um polímero compreendendo duas ou mais sequências de peptídeos da divulgação, as referidas sequências de peptídeos sendo idênticas ou não idênticas, em que pelo menos uma das duas ou mais sequências de peptídeos é um peptídeo de acordo com à presente divulgação. De preferência, ambas as sequências de peptídeos são um peptídeo de acordo com a presente divulgação.

[00323] Em uma concretização, o composto multimérico é um dímero, compreendendo dois peptídeos de acordo com a presente divulgação, os referidos dois peptídeos sendo idênticos ou não idênticos um em relação ao outro.

[00324] Em outra concretização, o composto multimérico é um trímero, compreendendo três peptídeos de acordo com a presente divulgação, sendo os referidos peptídeos idênticos ou não idênticos entre si.

[00325] Em outra concretização, o composto multimérico é um tetrâmero, compreendendo quatro peptídeos de acordo com a presente divulgação, os referidos peptídeos sendo idênticos ou não idênticos entre si.

[00326] Em uma concretização, o composto multimérico é um dendrímero, como um dendrímero tetramérico ou octamérico. Os dendrímeros são moléculas grandes repetidamente ramificadas, quase esféricas, geralmente simétricas em torno do núcleo e frequentemente adotam uma morfologia tridimensional esférica.

[00327] Os dendrímeros de acordo com a presente divulgação podem compreender 4 peptídeos, 8 peptídeos, 16 peptídeos ou 32 peptídeos. Em uma concretização particular, o referido dendrímero compreende quatro peptídeos (isto é, um dendrímero tetramérico) ou oito peptídeos (dendrímero octamérico).

[00328] Em algumas concretizações particulares, o composto multimérico compreende duas sequências de aminoácidos idênticas da presente invenção (dímero) ou o composto compreende quatro cópias idênticas de uma sequência de aminoácidos da presente divulgação (dendrímero tetramérico).

[00329] Os multímeros. de acordo com a divulgação. estão em uma concretização feita pela ligação de dois ou mais monômeros peptídicos por meio de uma ligação peptídica ou um grupo ligante. Em uma concretização, eles estão ligados a um esqueleto de lisina, como um resíduo de lisina (cada cadeia de peptídeo está ligada a um único resíduo de lisina), ou acoplados a um carreador de polímero, por exemplo, um carreador de proteína. O referido grupo de ligação em uma concretização compreende uma pluralidade de resíduos de lisina, tal como uma fração de núcleo tendo uma pluralidade de resíduos de lisina, tal como visto em uma estrutura dendromérica à base de lisina contendo três, sete, quinze e mais resíduos de lisina. Contudo qualquer outra ligação de monómeros de peptídeos conhecidos do técnico versado no assunto pode ser imaginado.

[00330] A ligação em uma concretização ocorre na extremidade N-terminal e / ou C-terminal dos monômeros de

peptídeo.

[00331] Em uma concretização, é fornecido um composto multimérico, que consiste em:

A) um ou mais análogos de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) selecionados do grupo que consiste em:

- um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) consistindo na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 7, tal como 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E); e

- um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) selecionado do grupo que consiste em:

[00332] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (3-30):

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – G – T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

[00333] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (5-30):

5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z, e

[00334] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (6-30):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer uma das SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30),

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 4 a 29 de qualquer uma de SEQ ID NO: e SEQ ID NO:, ou uma variante funcional desta compreendendo entre 1 e 4 aminoácidos substituições de ácido em qualquer uma das SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), com ou sem um ligante,

em que Z é:

a. uma glicina ou uma prolina,

b. um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GP, GPS, GPSS, GPSSG, GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP e GPSSGAPPPS,

b1. um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PS, PSS, PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

c. um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GK, GKK, GKKN, GKKND, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ, ou

d. um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP, GPSSGAPPPS, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDQWKIT, GKKNDWKIT, GKKNDWKIT,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos, ou

e. um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

ou uma sua variante compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos;

B) opcionalmente, um ou mais grupos de ligante.

Determinando propriedades antagonistas e afinidade

[00335] A fim de determinar se um peptídeo é um antagonista do GIPR, métodos conhecidos na técnica podem ser empregados, por exemplo, determinando o IC50 do peptídeo. Isso pode ser feito construindo uma curva dose-resposta e examinando o efeito de diferentes concentrações do peptídeo na reversão da atividade agonista. O agonista pode ser GIP1-42, por exemplo hGIP-1-42 ou hGIP1-30. O GIPR pode ser hGIPR, rGIPR, mGIPR, GIPR de cão, GIPR de porco ou o GIPR de *Macaca mulatta*. Os valores de IC50 podem ser calculados para um determinado antagonista, determinando a concentração necessária para inibir metade da resposta biológica máxima do agonista. Um método para determinar se um peptídeo é um antagonista é descrito no exemplo 4, mas outros métodos conhecidos na técnica também podem ser usados. Por exemplo, a análise do gráfico de Schild pode ser realizada em curvas de resposta à dose de cAMP hGIP1-42 com concentrações crescentes de peptídeos derivados de GIP. Desta forma, o tipo de atividade antagonista também pode ser determinado.

[00336] Os análogos de peptídeo GIP da presente divulgação são caracterizados por possuírem atividade antagônica em relação a GIPR. Em particular, os análogos de peptídeo GIP da presente divulgação são antagonistas potentes de GIPR, devido em grande medida à presença de um ácido graxo no núcleo do peptídeo GIP (resíduos 3 a 29 de GIP), bem como à presença de um alongamento no terminal C do peptídeo GIP.

[00337] Em uma concretização, o análogo do peptídeo GIP da presente divulgação é um antagonista de GIPR.

[00338]

[00339] Em uma concretização, o análogo de peptídeo GIP da presente divulgação inibe, tal como é capaz de inibir, a atividade GIPR de pelo menos 70%, tal como de pelo menos 75%, tal como de pelo menos 80%, tal como de pelo menos 85%, tal como de pelo menos 90%, tal como de pelo menos 95%, tal como cerca de 100%, conforme medido através de um ensaio que determina a diminuição do cAMP intracelular, tal como através de um ensaio CisBio cAMP e / ou via um ensaio DiscoveRx cAMP, que são descritos em ”Materiais e métodos”.

[00340] Em uma concretização, o análogo de peptídeo GIP da presente divulgação inibe a atividade GIPR de pelo menos 80%, tal como de pelo menos 85%, tal como de pelo menos 90%, tal como de pelo menos 95%, tal como de cerca de 100 %, em que a inibição da atividade de GIPR é determinada como uma diminuição no cAMP intracelular, por exemplo, por meio de um ensaio que determina a diminuição no cAMP intracelular, tal como via um ensaio CisBio cAMP e / ou via um ensaio DiscoveRx cAMP, que são descritos em Materiais e métodos". A% de inibição é uma% de inibição de Emax, o que significa que se um peptídeo inibir Emax de 85%, sobra 15% de atividade do GIPR.

[00341] Em uma concretização, o análogo de peptídeo GIP da presente divulgação tem uma atividade antagonista de GIPR correspondente a um IC50 de 50 nM ou menos, tal como de 45 nM ou menos, tal como de 40 nM ou menos, tal como de 35 nM ou menos , tal como de 30 nM ou menos, tal como de 25 nM ou menos, tal como de 20 nM ou menos, tal como de 15 nM ou menos, tal como de 10 nM ou menos, tal como de 5 nM ou menos,

tal entre 1 e 5 nM, em que a atividade antagonista (também referida como "potência") é medida por meio de um ensaio que determina a diminuição do cAMP intracelular, tal como via um ensaio CisBio cAMP e / ou via um ensaio DiscoveRx cAMP, que são descritos em ”Materiais e métodos”.

[00342] Os métodos para determinar a atividade antagonista de um composto, tal como de um análogo de peptídeo GIP, são conhecidos pelos técnicos versados no assunto. Métodos exemplificativos que podem ser usados para determinar a atividade antagônica de um composto, tal como de um análogo de peptídeo GIP, podem ser encontrados aqui nos "Exemplos", por exemplo, esses métodos compreendem medir o cAMP intracelular e determinar uma diminuição no cAMP intracelular resultante de tratamento de células com um análogo de peptídeo GIP.

[00343] Os análogos de peptídeo GIP da presente divulgação também são caracterizados por terem baixa ou nenhuma atividade agonística em relação a GIPR. Análogos de peptídeo GIP com baixa ou nenhuma atividade agonística para GIPR, tal como uma atividade agonística de 20% ou menos, de preferência de 10% ou menos, cada vez mais preferencialmente de 5% ou menos, também são referidos como "antagonistas silenciosos".

[00344] Em uma concretização, o análogo de peptídeo GIP da presente divulgação é capaz de estimular a atividade GIPR de no máximo 30%, tal como de no máximo 25%, tal como de no máximo 20%, tal como de no máximo 15%, tal como no máximo 10%, tal como no máximo 5%, em uma concretização o análogo do peptídeo GIP da presente divulgação não tem

atividade agonística em relação ao GIPR, isto é, estimula a atividade do GIPR de cerca de 0%.

[00345] A atividade agonística de um análogo do peptídeo GIP para GIPR pode ser determinada da mesma maneira que a atividade antagonista, mas um aumento no cAMP intracelular é medido, em vez de uma diminuição, conforme descrito em "Materiais e métodos"

Método de tratamento

[00346] É também um aspecto fornecer um peptídeo conforme definido neste relatório descritivo, ou uma composição compreendendo o peptídeo, para uso como um medicamento.

[00347] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) que consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 8, tal como 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E) para uso como medicamento.

[00348] Em uma concretização, é fornecido um análogo de GIP selecionado do grupo que consiste em:

[00349] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (3-30):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – G – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

[00350] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (5-30):

5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z, e

[00351] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (6-30):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K - Z

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO:

hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30),

em que, o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 6 a 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), ou uma variante funcional do mesmo compreendendo entre 1 e 4 substituições de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), com ou sem um ligante,

em que Z é:

uma glicina ou uma prolina,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GP, GPS, GPSS, GPSSG, GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP e GPSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PS, PSS, PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GK, GKK, GKKN, GKKND, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP, GPSSGAPPPS, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDQWKIT, GKKNDWKIT, GKKNDWKIT,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2

substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos,

para uso como medicamento.

[00352] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) que consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 8, tal como 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4

(HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E)

para uso em um método de inibir ou reduzir um ou mais de i) secreção de glucagon induzida por GIP, ii) secreção de insulina induzida por GIP, iii) secreção de somatostatina induzida por GIP, iv) captação de glicose induzida por GIP, v) induzida por GIP síntese de ácidos graxos e / ou incorporação de ácidos graxos, vi) expressão ou atividade elevada ou aumentada de um GIPR, vii) liberação de GIP pós-prandial, viii) níveis séricos de ácidos graxos livres e / ou triglicerídeos, ix) aumento do apetite induzido por GIP , x) redução induzida por GIP no gasto de energia, xi) aumento induzido por GIP na absorção de nutrientes do intestino, xii) diminuição induzida por GIP no efeito supressor do apetite de GLP-1, xiii) resistência à leptina induzida por GIP.

[00353] Em uma concretização, é fornecido um análogo de GIP selecionado do grupo que consiste em:

[00354] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (3-30):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – G – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

[00355] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (5-30):

5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K - Z

e

[00356] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (6-30):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K - Z

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30),

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 6 a 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), ou uma variante funcional do mesmo compreendendo entre 1 e 4 substituições de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), com ou sem um ligante,

em que Z é:

uma glicina ou uma prolina,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GP, GPS, GPSS, GPSSG, GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP e GPSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PS, PSS, PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GK, GKK, GKKN, GKKND, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP, GPSSGAPPPS, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDQWKIT, GKKNDWKIT, GKKNDWKIT,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos,

para uso em um método de inibir ou reduzir um ou mais de i) secreção de glucagon induzida por GIP, ii) secreção de insulina induzida por GIP, iii) secreção de somatostatina induzida por GIP, iv) captação de glicose induzida por GIP, v) induzida por GIP síntese de ácido graxo e / ou incorporação de ácido graxo, vi) expressão ou atividade elevada ou aumentada de um GIPR, vii) liberação de GIP pós-prandial, viii) níveis séricos de ácidos graxos livres e / ou triglicerídeos, ix) redução induzida por GIP de reabsorção

óssea.

[00357] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) que consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 8, tal como 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E),

para uso em um método de tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em síndrome metabólica, obesidade, pré-diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo 2, resistência à insulina, glicose em jejum elevada, hiperglicemia, níveis elevados de triglicerídeos séricos em jejum, níveis baixos de lipoproteína de densidade muito baixa

(VLDL), níveis de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL), dislipidemia, lipoproteína de baixa densidade aumentada / diminuída (LDL), níveis elevados de colesterol, deposição anormal de lipídios, doença cardiovascular, pressão arterial elevada e aterosclerose.

[00358] Em uma concretização, é fornecido um análogo de GIP selecionado do grupo que consiste em:

[00359] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (3-30):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – G – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

[00360] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (5-30):

5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

e

[00361] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (6-30):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K - Z

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30),

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 6 a 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), ou uma variante funcional do mesmo compreendendo entre 1 e 4 substituições de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), com ou sem um ligante,

em que Z é:

uma glicina ou uma prolina,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GP, GPS, GPSS, GPSSG, GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP e GPSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PS, PSS, PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GK, GKK, GKKN, GKKND, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP, GPSSGAPPPS, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDQWKIT, GKKNDWKIT, GKKNDWKIT,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos,

para uso em um método de tratamento de uma condição selecionada do grupo que consiste em síndrome metabólica, obesidade, excesso de peso, um distúrbio relacionado à obesidade, pré-diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo 2, um distúrbio relacionado ao diabetes, resistência à insulina, glicose em jejum elevada, hiperglicemia, níveis elevados de triglicerídeos séricos em jejum, níveis baixos de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), níveis de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL), dislipidemia, aumento / diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL) níveis elevados de colesterol, deposição anormal de lipídios, uma doença cardiovascular, pressão arterial elevada e aterosclerose.

[00362] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) que consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 8, tal como 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E),

para uso em um método de induzir perda de peso.

[00363] Em uma concretização, é fornecido um análogo de GIP selecionado do grupo que consiste em:

[00364] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (3-30):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – G – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

[00365] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (5-30):

5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K - Z

e

[00366] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (6-30):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K - Z

[00367] ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30),

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 6 a 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), ou uma variante funcional do mesmo compreendendo entre 1 e 4 substituições de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), com ou sem um ligante,

em que Z é:

uma glicina ou uma prolina,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em: GP, GPS, GPSS, GPSSG, GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP e GPSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em: PS, PSS, PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em: GK, GKK, GKKN, GKKND, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em: GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP, GPSSGAPPPS, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDQWKIT, GKKNDWKIT, GKKNDWKIT,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em: PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos,

para uso em um método de induzir perda de peso.

[00368] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) que

consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 8, tal como 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E),

para uso na fabricação de um medicamento para:

- tratar uma condição selecionada a partir do grupo que consiste em síndrome metabólica, obesidade, excesso de peso, distúrbio relacionado à obesidade, pré-diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo 2, distúrbio relacionado ao diabetes, resistência à insulina, glicose em jejum elevada, hiperglicemia, níveis elevados de triglicerídeos séricos em jejum, níveis baixos de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), níveis de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL),

dislipidemia, aumento / diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL), níveis elevados de colesterol, deposição anormal de lipídios, uma doença cardiovascular, pressão arterial elevada e aterosclerose, ou

- induzir perda de peso, ou

- tratamento do câncer, incluindo, mas não se limitando a, câncer de cólon, um câncer neuroendócrino e adenoma adrenal.

[00369] Em uma concretização, é fornecido um análogo de GIP selecionado do grupo que consiste em:

[00370] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (3-30):

3 – 4 – 5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – G – T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

[00371] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (5-30):

5 - 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

T - F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z, e

[00372] um peptídeo tendo uma sequência de aminoácidos consistindo na SEQ ID NO: hGIP (6-30):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K - Z

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida

variante tem 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30),

[00373] em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 6 a 29 de qualquer uma das SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), ou uma variante funcional do mesmo compreendendo entre 1 e 4 substituições de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos de SEQ ID NO: hGIP (3-30), SEQ ID NO: hGIP (5-30) e SEQ ID NO: hGIP (6-30), com ou sem um ligante,

em que Z é:

uma glicina ou uma prolina,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em: GP, GPS, GPSS, GPSSG, GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP e GPSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em: PS, PSS, PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

um fragmento selecionado do grupo que consiste em: GK, GKK, GKKN, GKKND, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em: GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP, GPSSGAPPPS, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI,

GKKNDQWKIT, GKKNDWKIT, GKKNDWKIT,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos, ou

um fragmento selecionado do grupo que consiste em:

PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos,

para uso na fabricação de um medicamento para

- tratar uma condição selecionada a partir do grupo que consiste em síndrome metabólica, obesidade, excesso de peso, distúrbio relacionado à obesidade, pré-diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo 2, distúrbio relacionado ao diabetes, resistência à insulina, glicose em jejum elevada, hiperglicemia, níveis elevados de triglicerídeos séricos em jejum, níveis baixos de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), níveis de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL), dislipidemia, aumento / diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL), níveis elevados de colesterol, deposição anormal de lipídios, uma doença cardiovascular, pressão arterial elevada e aterosclerose, ou

- induziR perda de peso, ou

- tratamento do câncer, incluindo, mas não se limitando a, câncer de cólon, câncer neuroendócrino e adenoma adrenal.

[00374] Em uma concretização particular, é fornecido um análogo de peptídeo GIP conforme definido neste relatório descritivo para uso em um método de tratamento de obesidade.

[00375] Em uma concretização particular, é fornecido um análogo de peptídeo GIP conforme definido neste relatório descritivo para uso em um método de tratamento de diabetes mellitus, incluindo diabetes mellitus tipo I e tipo II.

[00376] Em uma concretização particular, é fornecido um análogo de peptídeo GIP conforme definido neste relatório descritivo para uso em um método de tratamento de resistência à insulina.

[00377] É um aspecto adicional fornecer um análogo de peptídeo GIP, conforme definido neste relatório descritivo, para uso em um método de tratamento de câncer.

[00378] Um distúrbio relacionado à obesidade pode ser qualquer um dos seguintes: aumento da ingestão de alimentos, aumento do apetite, compulsão alimentar, bulimia nervosa, obesidade induzida pela administração de um antipsicótico ou um esteroide, motilidade gástrica reduzida / aumentada, esvaziamento gástrico retardado / aumentado, mobilidade física diminuída , osteoartrite, dislipidemia, aumento / diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL), níveis elevados de colesterol e deposição anormal de lipídios.

[00379] Em algumas concretizações, dislipidemia, aumento / diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol e deposição anormal de lipídios são referidos como distúrbios do metabolismo de ácidos graxos.

[00380] Um distúrbio relacionado ao diabetes pode ser qualquer um dos seguintes: tolerância à glicose diminuída (IGT), progressão de IGT para diabetes tipo 2, progressão de diabetes não requerendo insulina tipo 2 para diabetes tipo 2 requerendo insulina, diminuição da função das células beta,

diminuição da beta- massa celular, aumento da apoptose das células beta, diminuição da sensibilidade à glicose às células beta.

[00381] Uma doença cardiovascular pode ser qualquer uma de doença cardíaca coronária, infarto do miocárdio, lesão de reperfusão, acidente vascular cerebral, isquemia cerebral, hipertrofia ventricular esquerda, doença arterial coronariana, hipertensão, hipertensão essencial, emergência hipertensiva aguda, cardiomiopatia, insuficiência cardíaca, intolerância ao exercício, aguda e / ou insuficiência cardíaca crônica, arritmia, disritmia cardíaca, síncope, angina de peito, desvio cardíaco e / ou reoclusão do *stent*, claudicação intermitente (também referida como aterosclerose *oblitterens*), disfunção diastólica e disfunção sistólica e suas combinações.

[00382] Em uma concretização, o câncer é selecionado a partir do grupo que consiste em câncer de cólon, um câncer neuroendócrino e adenoma adrenal.

[00383] É um aspecto adicional fornecer um análogo de peptídeo GIP, conforme definido neste relatório descritivo, para uso em um método de tratamento de um distúrbio de densidade óssea (ou um distúrbio de volume ósseo).

[00384] Em uma concretização, é fornecido um análogo de peptídeo GIP, conforme definido neste relatório descritivo, para uso em um método de inibição da atividade de células ósseas. Em uma concretização, é fornecido um peptídeo conforme definido neste relatório descritivo para uso em um método de inibir (ou antagonizar) a redução pós-prandial induzida por GIP na reabsorção óssea. Em uma

concretização, é fornecido um peptídeo conforme definido neste relatório descritivo para uso em um método de tratamento de câncer ósseo.

[00385] Em uma concretização, o distúrbio de densidade (ou volume) ósseo é selecionado a partir do grupo que consiste em osteoporose, distúrbios caracterizados por baixa densidade óssea e / ou volume ósseo reduzido, distúrbios caracterizados por alta densidade óssea e / ou aumento do volume ósseo e osteoporose.

[00386] É um aspecto adicional fornecer um análogo de peptídeo GIP conforme definido neste relatório descritivo para uso em um método de caracterizar ou examinar aspectos de um distúrbio e / ou caracterizar ou examinar aspectos da fisiologia humana associada a um distúrbio, em que o referido distúrbio em uma concretização é selecionado a partir de síndrome metabólica, obesidade, diabetes mellitus, resistência à insulina, distúrbios relacionados à obesidade, conforme definido neste relatório descritivo, ou distúrbios relacionados ao diabetes, conforme definido neste relatório descritivo. Em outros aspectos, a invenção se refere a métodos de tratamento de câncer, como câncer de cólon ou adenoma adrenal. Em outros aspectos, a invenção se refere a métodos de tratamento de um distúrbio de densidade óssea caracterizado por alta densidade óssea e / ou aumento do volume ósseo ou osteoporose. Em outros aspectos, a invenção se refere a métodos de tratamento da aterosclerose.

[00387] Também é fornecido um método para o tratamento da síndrome metabólica, obesidade, excesso de peso, diabetes *mellitus*, resistência à insulina, um distúrbio relacionado

à obesidade, conforme definido neste relatório descritivo, ou um distúrbio relacionado ao diabetes, conforme definido neste relatório descritivo; um câncer, como câncer de cólon ou adenoma adrenal; um distúrbio da densidade óssea, como distúrbios da densidade óssea caracterizados por alta densidade óssea e / ou aumento do volume ósseo; ou aterosclerose; o referido método compreende a etapa de administração a um indivíduo em necessidade de uma quantidade eficaz de um peptídeo conforme definido neste relatório descritivo.

[00388] Um indivíduo em necessidade, conforme referido neste relatório descritivo, é um indivíduo que pode se beneficiar da administração de um peptídeo ou composição farmacêutica de acordo com a presente divulgação. Tal indivíduo pode sofrer de síndrome metabólica e / ou de um distúrbio metabólico, como obesidade, sobrepeso, diabetes, resistência à insulina, um distúrbio relacionado à obesidade, conforme definido neste relatório descritivo, ou um distúrbio relacionado ao diabetes, conforme definido neste relatório descritivo, um câncer, tal como câncer de cólon ou adenoma adrenal, um distúrbio da densidade óssea, ou risco de sofrer por causa disso. O indivíduo pode ser qualquer ser humano, homem ou mulher, bebê, de meia-idade ou idoso. O distúrbio a ser tratado ou prevenido no indivíduo pode estar relacionado à idade do indivíduo, à saúde geral do indivíduo, aos medicamentos usados para tratar o indivíduo e ao fato de o indivíduo ter ou não um histórico anterior de sofrer de doenças ou distúrbios que pode ter ou ter induzido síndrome metabólica e / ou um distúrbio metabólico, como

obesidade, sobrepeso, diabetes, resistência à insulina, um distúrbio relacionado à obesidade, conforme definido neste relatório descritivo, ou um distúrbio relacionado ao diabetes, conforme definido neste relatório descritivo, um câncer, como câncer de cólon ou adenoma adrenal, aterosclerose, um distúrbio da densidade óssea. Em algumas concretizações, o distúrbio a ser tratado está ligado à secreção de glucagon induzida por GIP, secreção de insulina induzida por GIP, secreção de somatostatina induzida por GIP, absorção de glicose induzida por GIP, síntese de ácido graxo induzida por GIP e / ou ácido graxo incorporação, para alta expressão e / ou atividade de um GIPR, para liberação de GIP após uma refeição; em que o termo "alto" deve ser interpretado como se referindo a níveis maiores do que os níveis correspondentes observados em indivíduos que não precisam de tratamento.

Método de preparação (peptídeo)

[00389] Os peptídeos de acordo com a presente divulgação podem ser preparados por quaisquer métodos conhecidos na técnica. Assim, os peptídeos derivados de GIP podem ser preparados por técnicas padrão de preparação de peptídeos, tais como síntese em solução ou síntese em fase sólida do tipo Merrifield.

[00390] Em uma concretização, um peptídeo conforme definido neste relatório descritivo é um peptídeo de ocorrência não natural; sendo derivado de GIP nativo de proteína de ocorrência natural, como GIP (1-42).

[00391] Em uma concretização, um peptídeo, de acordo com a presente divulgação, é purificado a partir de uma fonte

de ocorrência natural do mesmo, como o soro. A purificação de proteínas é uma série de processos destinados a isolar um único tipo de proteína de uma mistura complexa. O material inicial é geralmente um tecido biológico. As várias etapas do processo de purificação podem liberar a proteína de uma matriz que a confina, separar a proteína e as partes não proteicas da mistura e, finalmente, separar a proteína desejada de todas as outras proteínas. As etapas de separação podem explorar diferenças em (por exemplo) tamanho da proteína, propriedades físico-químicas, afinidade de ligação e atividade biológica.

[00392] Em uma concretização, um peptídeo, de acordo com a divulgação, é feito ou produzido sinteticamente.

[00393] Os métodos para a produção sintética de peptídeos são bem conhecidos no estado da técnica. Descrições detalhadas, bem como conselhos práticos para a produção de peptídeos sintéticos, podem ser encontrados em Synthetic Peptides: A User's Guide (Advances in Molecular Biology), Grant GA ed., Oxford University Press, 2002, ou em: Pharmaceutical Formulation: Development of Peptides and Proteins , Frokjaer e Hovgaard eds., Taylor e Francis, 1999.

[00394] Em uma concretização, as sequências de peptídeos ou peptídeos da invenção são produzidas sinteticamente, em particular, pelo método de síntese de peptídeos assistida por sequência (SAPS), por síntese de solução, por síntese de peptídeos em fase sólida (SPPS), como síntese de fase sólida do tipo Merrifield , por técnicas recombinantes (produção por células hospedeiras compreendendo uma primeira sequência de ácido nucleico que

codifica o peptídeo operacionalmente associado a um segundo ácido nucleico capaz de dirigir a expressão nas referidas células hospedeiras) ou síntese enzimática. Estes são bem conhecidos do técnico versado no assunto.

[00395] Os peptídeos podem ser sintetizados em lotes em um sintetizador de peptídeos totalmente automatizado usando 9-fluorenilmetiloxicarbonil (Fmoc) ou tert-Butiloxicarbonil (Boc) como grupo de proteção N-a-amino e grupos de proteção comuns adequados para funcionalidades de cadeia lateral.

[00396] Após purificação, tal como por HPLC de fase reversa, os peptídeos podem ser posteriormente processados para obter, por exemplo, isoformas modificadas cíclicas ou de terminal C ou N. Os métodos para ciclização e modificação terminal são bem conhecidos no estado da técnica.

[00397] Os peptídeos de acordo com a invenção podem ser sintetizados como monômeros ou multímeros, tais como dímeros ou tetrâmeros.

Composição e formulação farmacêutica

[00398] Embora seja possível que o agente bioativo da presente divulgação seja administrado como o produto químico bruto (peptídeo), às vezes é preferido apresentá-los na forma de uma formulação farmacêutica. Tal formulação farmacêutica pode ser referida como uma composição farmacêutica, composição farmaceuticamente aceitável ou composição farmaceuticamente segura.

[00399] Consequentemente, é fornecida ainda uma formulação farmacêutica, que compreende um agente bioativo da presente invenção, ou um sal ou éster farmaceuticamente

aceitável do mesmo, e um veículo, excipiente e / ou diluente farmaceuticamente aceitável. As formulações farmacêuticas podem ser preparadas por técnicas convencionais, e. conforme descrito em Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2005, Lippincott, Williams & Wilkins.

[00400] Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos presentes compostos peptídicos, onde podem ser preparados, também se destinam a ser abrangidos por esta invenção. Esses sais serão aqueles que são aceitáveis em sua aplicação para uso farmacêutico. Com isso, entende-se que o sal reterá a atividade biológica do composto original e o sal não terá efeitos indesejáveis ou deletérios em sua aplicação e uso no tratamento de doenças.

[00401] Os sais farmaceuticamente aceitáveis são preparados de uma maneira padrão. Se o composto original for uma base, ele é tratado com um excesso de um ácido orgânico ou inorgânico em um solvente adequado. Se o composto original for um ácido, ele é tratado com uma base inorgânica ou orgânica em um solvente adequado.

[00402] Os compostos de peptídeo aqui divulgados podem ser administrados na forma de um metal alcalino ou sal de metal alcalino-terroso do mesmo, simultaneamente, simultaneamente ou junto com um transportador ou diluente farmaceuticamente aceitável, especialmente, e, de preferência, na forma de uma composição farmacêutica do mesmo, seja por via oral, retal ou parenteral (incluindo subcutânea), em uma quantidade eficaz.

[00403] Exemplos de sais de adição de ácido farmaceuticamente aceitáveis para uso na presente composição

farmacêutica inventiva incluem aqueles derivados de ácidos minerais, tais como ácido clorídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico, e ácidos orgânicos, tais como ácido tartárico, acético, cítrico, málico, ácido láctico, fumárico, benzóico, glicólico, glucônico, succínico, *p*-toluenossulfônico e arilsulfônico, por exemplo.

[00404] Em uma concretização particular, o peptídeo de acordo com a divulgação é formulado como um sal de acetato, um sal de HCl (cloridrato) ou sal de TFA (trifluoroacetato).

Administração e dosagem

[00405] De acordo com a presente divulgação, um peptídeo ou uma composição compreendendo um peptídeo conforme definido neste relatório descritivo é administrado a indivíduos em necessidade de tratamento em doses farmaceuticamente eficazes ou uma quantidade terapeuticamente eficaz. Os requisitos de dosagem irão variar com a composição do fármaco particular empregue, a via de administração e o sujeito específico a ser tratado, que dependem da gravidade e do tipo de distúrbio, bem como do peso e do estado geral do sujeito. Será também reconhecido por um técnico versado no assunto que a quantidade ideal e espaçamento de dosagens individuais de um composto de peptídeo será determinado pela natureza e extensão da condição a ser tratada, a forma, via e local de administração, e o particular paciente em tratamento, e que tais ótimos podem ser determinados por técnicas convencionais. Será também apreciado por um técnico versado no assunto que o curso ideal de tratamento, isto é, o número

de doses de um composto dado por dia durante um número definido de dias, pode ser determinado usando o curso convencional de testes de determinação de tratamento.

[00406] Em uma concretização, o agente bioativo é administrado pelo menos uma vez ao dia, tal como uma vez ao dia, tal como duas vezes ao dia, tal como três vezes ao dia, tal como quatro vezes ao dia, tal como cinco vezes ao dia.

[00407] Uma dose também pode ser administrada em intervalos intermitentes, ou intervalos, em que uma dose não é administrada todos os dias. Em vez disso, uma ou mais doses podem ser administradas a cada segundo dia, a cada terceiro dia, a cada quarto dia, a cada quinto dia, a cada seis dias, a cada semana, a cada segunda semana, a cada terceira semana, a cada quarta semana, a cada quinta semana, a cada sexta semana, ou intervalos dentro desses intervalos (como a cada 2 a 4 semanas ou 4 a 6 semanas).

[00408] Em uma concretização, uma dose é administrada uma vez por semana, tal como uma vez por semana, tal como em uma dose por semana.

Vias de administração

[00409] Será apreciado que a via de administração preferida dependerá do estado geral e da idade do sujeito a ser tratado, da natureza da condição a ser tratada, da localização do tecido a ser tratado no corpo e do ingrediente ativo escolhido.

Tratamento sistêmico

[00410] Para o tratamento sistêmico, de acordo com a presente divulgação, a via de administração é capaz de introduzir o agente bioativo na corrente sanguínea para, em

última análise, atingir os locais de ação desejada.

[00411] Essas vias de administração são quaisquer vias adequadas, como uma via enteral (incluindo a administração oral, retal, nasal, pulmonar, bucal, sublingual, transdérmica, intracisternal e intraperitoneal) e / ou uma via parenteral (incluindo subcutânea, intramuscular, intratecal, administração intracerebral, intravenosa e intradérmica).

Administração parenteral

[00412] A administração parenteral é qualquer via de administração que não seja a via oral / enteral, em que o medicamento evita a degradação de primeira passagem no fígado. Consequentemente, a administração parentérica inclui quaisquer injeções e infusões, por exemplo, injeção em *bolus* ou infusão contínua, como administração intravenosa, administração intramuscular ou administração subcutânea. Além disso, a administração parenteral inclui inalações e administração tópica.

[00413] Consequentemente, o agente bioativo pode ser administrado topicamente para atravessar qualquer membrana mucosa de um animal ao qual se vai administrar a substância biologicamente ativa, p. Ex. no nariz, vagina, olho, boca, trato genital, pulmões, trato gastrointestinal ou reto, de preferência na mucosa do nariz ou boca e, consequentemente, a administração parenteral também pode incluir bucal, sublingual, nasal, retal, vaginal e intraperitoneal administração, bem como administração pulmonar e brônquica por inalação ou instalação. Além disso, o agente pode ser administrado topicamente para atravessar a pele.

[00414] De acordo com uma concretização vantajosa da invenção, o análogo de GIP é administrado por via subcutânea.

Tratamento local

[00415] O agente bioativo, de acordo com a invenção, pode, em uma concretização, ser usado como um tratamento local, isto é, ser introduzido diretamente no (s) sítio (s) de ação. Consequentemente, o agente bioativo pode ser aplicado diretamente à pele ou mucosa, ou o agente bioativo pode ser injetado no local de ação, por exemplo, no tecido doente ou em uma artéria terminal que leva diretamente ao tecido doente. Estas formas de administração evitam preferencialmente a barreira hematoencefálica.

Kit de peças

[00416] A presente divulgação também se refere a um kit de peças compreendendo um ou mais dos agentes bioativos descritos acima e pelo menos um componente adicional ou adicional, tal como um ou mais segundos ingredientes ativos.

REFERÊNCIAS

[00417] 1. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. Gastroenterology 2007;132(6):2131-2157.

[00418] 2. Holst JJ. On the Physiology of GIP and GLP-1. Horm Metab Res 2004;36(11/12):747-754.

[00419] 3. Heer J, Rasmussen C, Coy DH, Holst JJ. Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas. Diabetologia 2008;51(12):2263-2270.

[00420] 4. Gutniak M, Orskov C, Holst JJ,

Ahrén B, Efendic S. Antidiabetogenic Effect of Glucagon-like Peptide-1 (7-36)amide in Normal Subjects and Patients with Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1992;326(20):1316-1322.

[00421] 5. Christensen M, Vedtofte L, Holst JJ, Vilsboell T, Knop FK. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide: A Bifunctional Glucose-Dependent Regulator of Glucagon and Insulin Secretion in Humans. Diabetes 2011;60(12):3103-3109.

[00422] 6. Pederson R, Brown J. Interaction of Gastric Inhibitory Polypeptide, Glucose, and Arginine on Insulin and Glucagon Secretion from the Perfused Rat Pancreas. Endocrinology 1978;103(2):610-615.

[00423] 7. Adrian TE, Bloom SR, Hermansen K, Iversen J. Pancreatic polypeptide, glucagon and insulin secretion from the isolated perfused canine pancreas. Diabetologia 1978;14(6):413-417.

[00424] 8. Brunicardi FC, Druck P, Seymour NE, Sun YS, Elahi D, Andersen DK. Selective neurohormonal interactions in islet cell secretion in the isolated perfused human pancreas. Journal of Surgical Research 1990;48(4):273-278.

[00425] 9. Dupre J, Caussignac Y, McDonald TJ, Van Vliet S. Stimulation of Glucagon Secretion by Gastric Inhibitory Polypeptide in Patients with Hepatic Cirrhosis and Hyperglucagonemia. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1991;72(1):125-129.

[00426] 10. Ding WG, Renstrom E, Rorsman P, Buschard K, Gromada J. Glucagon-like peptide I and glucose-dependent insulinotropic polypeptide stimulate Ca2+-induced

secretion in rat alpha-cells by a protein kinase A-mediated mechanism. Diabetes 1997;46(5):792-800.

[00427] 11. Meier JJ, Gallwitz B, Siepmann N et al. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) dose-dependently stimulates glucagon secretion in healthy human subjects at euglycaemia. Diabetologia 2003;46(6):798-801.

[00428] 12. Christensen MB, Calanna S, Holst JJ, Vilsboell T, Knop FK. Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide: Blood Glucose Stabilizing Effects in Patients With Type 2 Diabetes. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013;99(3):E418-E426.

[00429] 13. Christensen M, Calanna S, Sparre-Ulrich AH et al. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Augments Glucagon Responses to Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. Diabetes 2014.

[00430] 14. Song DH, Getty-Kaushik L, Tseng E, Simon J, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Enhances Adipocyte Development and Glucose Uptake in Part Through Akt Activation. Gastroenterology 2007;133(6):1796-1805.

[00431] 15. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. Nat Med 2002;8(7):738-742.

[00432] 16. Starich GH, Bar RS, Mazzaferri EL. GIP increases insulin receptor affinity and cellular sensitivity in adipocytes. Am J Physiol 1985;249(6 Pt 1):E603-E607.

[00433] 17. Getty-Kaushik L, Song DH, Boylan MO, Corkey BE, Wolfe MM. Glucose-Dependent Insulinotropic

Polypeptide Modulates Adipocyte Lipolysis and Reesterification. Obesity 2006;14(7):1124-1131.

[00434] 18. Hauner H, Glatting G, Kaminska D, Pfeiffer EF. Effects of gastric inhibitory polypeptide on glucose and lipid metabolism of isolated rat adipocytes. Ann Nutr Metab 1988;32(5-6):282-288.

[00435] 19. Kim SJ, Nian C, Karunakaran S, Clee SM, Isales CM, McIntosh CHS. GIP-Overexpressing Mice Demonstrate Reduced Diet-Induced Obesity and Steatosis, and Improved Glucose Homeostasis. PLoS ONE 2012;7(7):e40156.

[00436] 20. Nasteska D, Harada N, Suzuki K et al. Chronic Reduction of GIP Secretion Alleviates Obesity and Insulin Resistance Under High-Fat Diet Conditions. Diabetes 2014;63(7):2332-2343.

[00437] 21. Miyawaki K, Yamada Y, Yano H et al. Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: A study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. Proceedings of the National Academy of Sciences 1999;96(26):14843-14847.

[00438] 22. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T et al. Link Between GIP and Osteopontin in Adipose Tissue and Insulin Resistance. Diabetes 2013;62(6):2088-2094.

[00439] 23. Calanna S, Christensen M, Holst JJ et al. Secretion of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in Patients With Type 2 Diabetes: Systematic review and meta-analysis of clinical studies. Diabetes Care 2013;36(10):3346-3352.

[00440] 24. Asmar M, Simonsen L, Madsbad S, Stallknecht B, Holst JJ, Bülow J. Glucose-Dependent

Insulinotropic Polypeptide May Enhance Fatty Acid Re-esterification in Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue in Lean Humans. Diabetes 2010;59(9):2160-2163.

[00441] 25. Deschamps I, Heptner W, Desjeux JF, Baltakse V, Machinot S, Lestradet H. Effects of diet on insulin and gastric inhibitory polypeptide levels in obese children. Pediatr Res 1980;14(4 Pt 1):300-303.

[00442] 26. Brøns C, Jensen CB, Storgaard H et al. Impact of short-term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy men. The Journal of Physiology 2009;587(10):2387-2397.

[00443] 27. Raufman JP, Singh L, Eng J. Exendin-3, a novel peptide from Heloderma horridum venom, interacts with vasoactive intestinal peptide receptors and a newly described receptor on dispersed acini from guinea pig pancreas. Description of exendin-3(9-39) amide, a specific exendin receptor antagonist. Journal of Biological Chemistry 1991;266(5):2897-2902.

[00444] 28. Jørgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Møller KN et al. Exaggerated Glucagon-Like Peptide 1 Response Is Important for Improved β-Cell Function and Glucose Tolerance After Roux-en-Y Gastric Bypass in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes 2013;62(9):3044-3052.

[00445] 29. Nakamura T, Tanimoto H, Mizuno Y, Tsubamoto Y, Noda H. Biological and functional characteristics of a novel lowGÇômolecular weight antagonist of glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor, SKL-14959, in vitro and in vivo. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012;14(6):511-517.

[00446] 30. Ebert R, Illmer K, Creutzfeldt W. Release of gastric inhibitory polypeptide (GIP) by intraduodenal acidification in rats and humans and abolishment of the incretin effect of acid by GIP-antiserum in rats. Gastroenterology 1979;76(3):515-523.

[00447] 31. Fulurija A, Lutz TA, Sladko K et al. Vaccination against GIP for the Treatment of Obesity. PLoS ONE 2008;3(9):e3163.

[00448] 32. Irwin N, McClean PL, Patterson S, Hunter K, Flatt PR. Active immunisation against gastric inhibitory polypeptide (GIP) improves blood glucose control in an animal model of obesity-diabetes. Biological Chemistry. bchm 390, 75. 2009. 16-7-2014.

[00449] 33. Hinke SA, Manhart S, Pamir N et al. Identification of a bioactive domain in the amino-terminus of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Protein Structure and Molecular Enzymology 2001;1547(1):143-155.

[00450] 34. Tseng CC, Kieffer TJ, Jarboe LA, Usdin TB, Wolfe MM. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor antagonist in the rat. J Clin Invest 1996;98(11):2440-2445.

[00451] 35. Irwin N, Green BD, Parker JC, Gault VA, O'Harte FPM, Flatt PR. Biological activity and antidiabetic potential of synthetic fragment peptides of glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP(1-16) and (Pro3)GIP(1-16). Regulatory Peptides 2006;135(1GÇô2):45-53.

[00452] 36. Kerr BD, Flatt AJS, Flatt PR, Gault VA. Characterization and biological actions of N-terminal truncated forms of glucose-dependent insulinotropic polypeptide. Biochemical and Biophysical Research Communications 2011;404(3):870-876.

[00453] 37. Gelling RW, Coy DH, Pederson RA et al. GIP(6-30amide) contains the high affinity binding region of GIP and is a potent inhibitor of GIP1-42 action in vitro. Regulatory Peptides 1997;69(3):151-154.

[00454] 38. Deacon CFP. GIP-(3-42) does not antagonize insulinotropic effects of GIP at physiological concentrations. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism 2006;291(3):E468-E475.

[00455] 39. Gault VA, O'Harte FPM, Harriott P, Flatt PR. Characterization of the Cellular and Metabolic Effects of a Novel Enzyme-Resistant Antagonist of Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide. Biochemical and Biophysical Research Communications 2002;290(5):1420-1426.

[00456] 40. Ravn P, Madhurantakam C, Kunze S et al. Structural and Pharmacological Characterization of Novel Potent and Selective Monoclonal Antibody Antagonists of Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor. Journal of Biological Chemistry 2013;288(27):19760-19772.

[00457] 41. Deacon CF, Plamboeck A, Rosenkilde MM, de Heer J, Holst JJ. GIP-(3-42) does not antagonize insulinotropic effects of GIP at physiological concentrations. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism 2006;291(3):E468-E475.

[00458] 42. Goetze JP, Hunter I, Lippert SK,

Bardram L, Rehfeld JF. Processing-independent analysis of peptide hormones and prohormones in plasma. Front Biosci 2012;17:1804-1815.

[00459] 43. Goetze JP, Rehfeld JF. Peptide hormones and their prohormones as biomarkers. Biomarkers Med 2009;3(4):335-338.

[00460] 44. Fujita Y, Asadi A, Yang GK, Kwok YN, Kieffer TJ. Differential processing of pro-glucose-dependent insulinotropic polypeptide in gut. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology 2010;298(5):G608-G614.

[00461] 45. Widenmaier SB, Kim SJ, Yang GK et al. A GIP Receptor Agonist Exhibits beta-Cell Anti-Apoptotic Actions in Rat Models of Diabetes Resulting in Improved beta-Cell Function and Glycemic Control. PLoS ONE 2010;5(3):e9590.

[00462] 46. Graham FL, van der Eb AJ. A new technique for the assay of infectivity of human adenovirus 5 DNA. Virology 1973;52(2):456-467.

[00463] 47. Kissow H, Hartmann B, Holst JJ et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonism or DPP-4 inhibition does not accelerate neoplasia in carcinogen treated mice. Regulatory Peptides 2012;179(1-3):91-100.

[00464] 48. Hoejberg PV, Vilsboell T, Raboel R et al. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52(2):199-207.

[00465] 49. Hansen LS, Sparre-Ulrich AH, et

al.. N-terminally and C-terminally truncated forms of glucosedependent insulinotropic polypeptide are high-affinity competitive antagonists of the human GIP receptor. British Journal of Pharmacology 2016; 173 826–838.

EXEMPLOS

[00466] Os presentes exemplos apoiam as seguintes conclusões:

1) Substituições de aminoácidos individuais em certos locais resultam em um perfil antagonista melhorado

2) Vários locais de acilação mostram grande potencial em ambos GIP (3-30) + extensão e GIP (5-30) + extensão

3) A extensão com resíduos de aminoácidos C-terminal de GIP (1-42) ou Exendina-4 resulta em efeitos melhorados, como efeito antagonista e / ou meia-vida e / ou seletividade prolongada *in vivo*

4) Os análogos de peptídeo GIP de acordo com as concretizações da presente invenção têm estabilidade física aumentada, tal como solubilidade aumentada.

[00467] 5) Os análogos do peptídeo GIP de acordo com as concretizações da presente invenção têm atividade agonística diminuída ou nenhuma atividade agonística no GIPR.

Materiais e métodos

[00468] A geração e ação dos peptídeos GIP (3-30) e GIP (5-30) *per se* é divulgada no documento WO 2016/034186.

Materiais

[00469] GIP humano (1-42) foi adquirido de Bachem, Bubendorf, Suíça (H5645), enquanto os ligantes restantes foram sintetizados por CasloTM, Lyngby, Dinamarca e Almac

Group, Craigavon, Reino Unido, Peptides & Elephants GmbH, Henningsdorf, Alemanha e WuXi AppTec, China. O cDNA do receptor GIP humano foi adquirido em Origene, Rockville, Maryland, USA (SC110906) e clonado em um vetor pCMV-Script. GIP humano iodado (1-42) foi adquirido de PerkinElmer Life Sciences, Skovlunde, Dinamarca (NEX402025UC).

Animais

[00470] Mini-porcos Göttingen ou ratos Wistar machos foram alojados no biotério da Faculdade de Saúde e Ciências Médicas.

Transfecções e cultura de tecidos

[00471] As células COS-7 foram cultivadas a 10% de CO2 e 37 ° C em meio Eagle modificado de Dulbecco 1885 suplementado com 10% de soro fetal bovino, 2 mM de glutamina, 180 unidades / ml de penicilina e 45 g / ml de estreptomicina. A transfecção transitória das células COS-7 para acumulação de cAMP e ligação de competição foi realizada usando o método de precipitação com fosfato de cálcio com a adição de cloroquina[46-47].

Ensaio cAMP

Alternativa 1 (também conhecida como ensaio DiscoveRx):

[00472] As células COS-7 transfectadas transientes que expressam o receptor GIP humano foram semeadas em placas brancas de 96 poços com uma densidade de 3,5 * 10^4 / poço. No dia seguinte, as células foram lavadas duas vezes com tampão salino tamponado com Hepes (HBS) e incubadas com HBS e 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) 1 mM durante 30 min a 37° C. Para testar as propriedades agonísticas, ligantes foram adicionados e incubados durante 30 min a 37° C. Para testar

as propriedades antagonistas, as células foram pré-incubadas com os antagonistas durante 10 minutos antes da adição do agonista e subsequentemente incubadas durante 20 minutos adicionais. O ensaio HitHunterTM cAMP XS (DiscoveRx) foi realizado de acordo com as instruções do fabricante.

Alternativa 2 (também conhecida como ensaio CisBio):

[00473] A atividade funcional *in vitro* de compostos em relação ao receptor GIP humano também pode ser determinada em células HEK-293 que expressam transitoriamente o receptor. No dia do ensaio, as células foram ressuspensas em tampão HBSS (Gibco, 14025-50) suplementado com HEPES 20 mM (Gibco, 15630-106), 0,1% de Pluronic F-68 (Gibco, 24040-032) e 0, Caseína a 1% (Sigma, C4765), e plaqueada em placas de 384 poços a uma densidade de 5000 células / poço. Os análogos de peptídeo GIP da presente divulgação foram diluídos em tampão HBSS suplementado com HEPES 20 mM, 0,1% de plurônico, 0,1% de caseína e 500 uM de IBMX. Para testar as propriedades antagonistas, os análogos do peptídeo GIP a serem testados foram cada um independentemente adicionados às células e incubados durante 20 min. a 37°C antes da adição do agonista (GIP1-42) em uma concentração EC50, e subsequente incubação a 37°C por 30 min. A diminuição resultante no cAMP intracelular foi determinada quantitativamente usando o kit de ensaio CisBio cAMP Dynamic 2 HTRF. O ensaio é baseado em uma competição entre cAMP nativo produzido por células e cAMP marcado com o corante d2 para ligação a um anticorpo marcado com criptato. O sinal específico (ou seja, sinal de transferência de energia) é inversamente proporcional à concentração de cAMP na amostra.

[00474] O conjugado cAMP-d2 e o anticorpo anti-cAMP-criptato, ambos diluídos em tampão de lise fornecido no kit, foram adicionados às células de acordo com o protocolo do fabricante. O ensaio competitivo resultante foi incubado durante 60 minutos à temperatura ambiente e o sinal foi detectado usando um instrumento PerkinElmer Envision® com excitação a 320 nm e emissão a 665 nm e 620 nm. A razão HTRF (emissão em 665nm / 620nm * 10.000) é inversamente proporcional à quantidade de cAMP presente e é convertida em nM cAMP por poço usando uma curva padrão de cAMP. As curvas de dose-resposta foram ajustadas usando a análise de regressão não linear (equação de quatro parâmetros logísticos) no GraphPad Prism, em que os valores de pIC50 foram estimados.

[00475] Para testar as propriedades agonísticas no receptor GIP, os compostos foram diluídos e adicionados às células conforme descrito acima e incubados por 30 min a 37°C. O aumento resultante no cAMP intracelular foi determinado usando o kit de ensaio CisBio cAMP Dynamic 2 HTRF como descrito acima.

Meia-vida de eliminação (T1 / 2) estimada em leitões Göttingen

[00476] 2-3 leitões Göttingen foram administrados por via subcutânea com um dos análogos de GIP da presente invenção (1-10 nmol / kg, volume total de 2-6 mL) e amostras de sangue foram coletadas antes e até 432 horas após a administração subcutânea. cateter. O cateter foi lavado com solução salina e heparina entre as amostras. O sangue foi coletado em tubos de EDTA frios, centrifugado e o plasma foi

mantido a -20° C aguardando as análises.

Meia-vida de eliminação (T1 / 2) estimada em ratos *Wistar*

[00477] 3 ratos *Wistar* foi administrado um dos análogos de GIP por via intravenosa da presente invenção (7 nmol / kg, volume de dose total 1ml / kg) e amostras de sangue foram coletadas da ponta da cauda antes e até 72 horas após a administração. O sangue foi coletado em tubos de EDTA frios, centrifugado e o plasma foi mantido a -20° C aguardando as análises.

Determinação da concentração plasmática dos análogos de peptídeos GIP modificados

[00478] As concentrações plasmáticas de mini-porco de Göttingen ou rato *Wistar* macho de um análogo de GIP de acordo com a presente invenção foram analisadas por radioimunoensaio (RIA) ou por cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC / MS). Para a determinação baseada em RIA, a imunorreatividade dos análogos foi determinada usando o anti-soro Ab95234, Ab95235 ou Ab95236, que são anticorpos policlonais internos criados em coelhos específicos para a região média de GIP (1-30)NH_2 ou terminal C amidado de GIP (3-30)NH_2. Para determinação baseada em LC / MS, as amostras de plasma foram precipitadas pela adição de 3 partes de etanol seguido de mistura completa. Após centrifugação e diluição do sobrenadante, as amostras foram analisadas por LC-MS / MS e comparadas com uma curva de calibração de 9 pontos. As curvas de calibração foram preparadas em matriz de plasma naive de mini-porcos de Göttingen. A LC / MS foi realizada pela Red Glead Discovery AB, Lund, Suécia.

Análise de dados

[00479] Os valores de IC_{50}, EC_{50} e E_{max} foram determinados por regressão não linear. Estas foram realizadas com o software GraphPad Prism 6.0 (GraphPad, San Diego, Califórnia, EUA) e Microsoft ExcelTM. Os parâmetros farmacocinéticos, incluindo T½ de eliminação, foram calculados com o software PK solutions 2.0 (Summit Research services, EUA).

Exemplo 1 - Propriedades antagonísticas de GIP (3-30) e GIP (5-30) humano estendidas com 1 a 12 resíduos de aminoácidos C-terminal a partir de GIP (1-42) ou Exendina-4 são preservadas ou melhoradas após a adição de Resíduos de aminoácidos C-terminal extra.

[00480] O efeito da adição de entre 1 e 12 resíduos de aminoácidos C-terminais extras a GIP (3-30) e GIP (5-30) na sua atividade antagonística, bem como T½, foi testado como descrito abaixo. Os análogos de GIP também foram acilados com ou sem um ligante em, e. posição 11, 12, 17, 18 ou 20, onde a Serina-11, Isoleucina-12, Isoleucina-17, Histidina-18 ou Glutamina-20 foram previamente substituídas por uma Lisina.

Resultados:

[00481] Análogos de GIP (3-36), por exemplo AT361, que é lipidado com um diácido C16 na posição 18, exibe um valor IC50 melhorado de 2 nM em comparação com, e. AT158. AT361 também teve um T½ muito alto de 31h. A meia-vida é surpreendentemente longa em comparação com variantes GIP (3-30) análogas lipidadas com diácido C16 na posição 18, como AT158 que tem meia-vida de apenas 14 horas. A meia-vida longa

é conseguida sem N-*capping* ou outros tipos de estabilização no N-terminal como e. AT361 tem um grupo amina livre no N-terminal.

[00482] GIP (3-30) + aminoácidos da parte C-terminal de Exendina-4, tal como, p. e., AT631, eram geralmente antagonistas de alta potência. AT631 apresentou valor IC50 melhorado de 1,9 nM em comparação com, e. AT158. A meia-vida de AT631 é também superior a 30 horas *in vivo*, uma vez que foi determinado um T½ muito longo de 56h, e surpreendentemente longo em comparação com e. AT158 (consulte a Figura 1) ou liraglutida, que também possui um ácido graxo C16. A meia-vida longa é conseguida sem N-*capping* ou outros tipos de estabilização no N-terminal como e. AT631 tem um grupo amina livre no terminal N.

[00483] Tomados em conjunto, antagonistas de GIP (3-30) com extensões C-terminais, tais como, e. AT361 e AT631 foram melhores antagonistas do que o relatado em PCT / EP2018 / 064355. Os antagonistas testados em porcos para investigação de T½ foram muito melhores do que o relatado em PCT / EP2018 / 064355. Ambos AT361 e AT631 também mostram T½ extraordinariamente longo de mais de 30 horas em comparação com, e. o análogo GIP (3-30) AT158 (ver Tabela 1B e Figura 1) e outros peptídeos C16 lipidados conhecidos na técnica, tais como, e. Liraglutida (um análogo do GLP-1 uma vez ao dia). Além disso, AT437, AT632, AT587, AT589, AT614, AT616, AT618, AT619 têm meias-vidas muito longas. A combinação de uma extensão C-terminal de GIP (3-30) (como por exemplo em AT361 e AT631) e acilação, isto é, ligação de um ácido graxo em posições específicas, tais como, por exemplo, em uma

lisina na posição 18, pode gerar uma meia-vida surpreendentemente longa.

[00484] Sem estar vinculado a qualquer teoria, a presença de um ácido carboxílico no terminal C (como em AT361 e AT631) também pode contribuir para uma meia-vida melhorada.

[00485] Ao avaliar e comparar as propriedades farmacocinéticas de vários compostos, pode ser benéfico usar mais de uma espécie. Até agora, a meia-vida discutida foi determinada apenas em mini-porcos. Embora seja geralmente aceito que a meia-vida de eliminação é mais curta em ratos do que em mini-porcos, a seguir serão discutidos nossos achados farmacocinéticos em ratos. Da Tabela 3A e 3B, as concentrações plasmáticas médias e dependentes do tempo em ratos *Wistar*, pode ser visto que a exposição e a meia-vida são muito maiores para análogos nos quais o ácido graxo está ligado às regiões médias do peptídeo em comparação com p. e., um análogo de GIP com um ácido graxo ligado na posição 40 no C-terminal, como em AT651. A exposição em cada ponto de tempo também é muito maior em comparação com, p. e., um análogo de GIP com um ácido graxo anexado na posição 40 no C-terminal, tal como em AT651, para todos os peptídeos testados de acordo com modalidades da presente invenção. Assim, anexar um ácido graxo às regiões médias de GIP (3-30) enquanto tem uma extensão C-terminal, p. e., posição 11 e 18, produz análogos farmacocineticamente superiores do que a ligação de ácido graxo à posição 40 do C-terminal. Também é importante notar que, embora muitos dos análogos testados tenham um ácido graxo C16 ligado (AT361, AT631, AT366, AT632, AT447), há um T½ surpreendentemente longa (11h, 7h, 7h, 8h,

5, 8h, respectivamente) quando comparados a peptídeos semelhantes com o mesmo comprimento de ácido graxo anexado, por exemplo Liraglutida com T½ de 4h em ratos. Sem estar vinculado a qualquer teoria, os peptídeos GIP estendidos do terminal C poderiam constituir moléculas vantajosas para extensão da meia-vida por lipidação.

[00486] Da Tabela 2B, também pode ser visto que substituições específicas podem ser vantajosas. A introdução de aminoácidos estabilizadores de hélice alfa, como E, L, K, A e Aib, em posições específicas, como individualmente em qualquer uma das posições 9, 13, 14, 15, 18, 21 e 24, pode ser especialmente benéfico no que diz respeito ao aumento da potência antagônica.

[00487] Por exemplo, a substituição com E na posição 24 retém ou aumenta a potência.

[00488] A substituição na posição 14 com L, Nle ou K retém ou mesmo aumenta a potência, como visto, e. de AT618, AT619 e AT621. A substituição de D na posição 9 e / ou na posição 15 e / ou na posição 21 por E parece aumentar a potência, como pode ser visto, e. AT613, AT614, AT616 e AT617, bem como, e. AT693, AT695, AT696 e AT700. Geralmente também pode ser visto que um ácido carboxílico do terminal C livre aumenta a potência. Quando o comprimento do ácido graxo aumenta, como de C16diácido para C18diácido, a potência geralmente diminui. No entanto, certas substituições podem compensar isso. Por exemplo, Aib na posição 13 ou substituição com E na posição 9 e / ou 15 e / ou 21. A substituição com E na posição 24 dá potência antagonista retida ou melhorada, bem como solubilidade melhorada, por

exemplo, em pH fisiológico em torno de 7,5. Também pode ser visto na tabela 2B que vários Z retêm ou aumentam a potência como em e. AT467, AT468, AT469, AT470, AT471, AT472, AT473 e AT474. De, por exemplo AT633 e AT635 pode ser visto que a acetilação N-terminal leva a agonismo (parcial) no GIPR.

[00489] Tabela 1A: Nome e estrutura dos antagonistas de GIP com extensões. Quando o ligante consiste em mais de uma unidade, pretende-se que a primeira unidade nomeada esteja ligada ao peptídeo e a última unidade nomeada esteja ligada ao ácido graxo. No entanto, as unidades do vinculador podem ser colocadas em uma ordem diferente com nenhum ou efeitos menores na função do ligante.

ID						Mutações
	Estrutura	C-term mod	Posi. FA	Ligante FA	FA	
AT415	3-36	COOH	18	2xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[H18K]
AT416	3-36	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[H18K]
AT418	3-36	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C18-diácido	[H18K]
AT419	3-36	COOH	18	2xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[E3S][H18K]
AT420	3-36	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[E3S][H18K]
AT422	3-36	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C18-diácido	[E3S][H18K]
AT423	3-36	COOH	18	2xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[E3S][K16R][H18K][K30R][K32R][K33R]

AT424	3-36	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[E3S][K16R][H18K][K30R][K32R][K33R]
AT426	3-36	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C18-diácido	[E3S][K16R][H18K][K30R][K32R][K33R]
AT431	3-30+Cex	COOH	18	2xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[H18K]
AT432	3-30+Cex	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[H18K]
AT433	3-30+Cex	COOH	18	2xAEEAc +y-glu	C18-diácido	[H18K]
AT434	3-30+Cex	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C18-diácido	[H18K]
AT435	3-30+Cex	COOH	18	2xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[E3S][H18K]
AT436	3-30+Cex	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[E3S][H18K]
AT437	3-30+Cex	COOH	18	2xAEEAc +y-glu	C18-diácido	[E3S][H18K]
AT438	3-30+Cex	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C18-diácido	[E3S][H18K]
AT439	3-30+Cex	COOH	18	2xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[E3S][K16R][H18K][K30R]
AT440	3-30+Cex	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C16-diácido	[E3S][K16R][H18K][K30R]
AT441	3-30+Cex	COOH	18	2xAEEAc +y-glu	C18-diácido	[E3S][K16R][H18K][K30R]

AT442	3-30+Cex	COOH	18	3xAEEAc +y-glu	C18-diácido	[E3S][K16R][H18K][K30R]
AT467	3-30+Cex9	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT468	3-30+Cex8	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT469	3-30+Cex7	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT470	3-30+Cex6	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT471	3-30+Cex5	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT472	3-30+Cex4	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT473	3-30+Cex3	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT474	3-30+Cex2	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT447	3-31	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT448	3-32	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT360	3-33	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT449	3-34	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT450	3-35	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT361	3-36	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT451	3-37	COOH	18		C16-diácido	[H18K]

AT452	3-38	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT362	3-39	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT453	3-40	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT454	3-41	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT363	3-42	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT364	3-30+Cex	COOH	18		C16-diácido	[H18K]
AT365	5-33	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT366	5-36	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT367	5-39	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT368	5-42	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT428	5-36	COOH	11	3xAEEAc+y-glu	C16diácido	[S11K][K16R][K30R][K32R][K33R]
AT430	5-36	COOH	11	3xAEEAc+y-glu	C18diácido	[S11K][K16R][K30R][K32R][K33R]
AT443	5-30+Cex	COOH	11	2xAEEAc+y-glu	C16diácido	[S11K][K16R][K30R]
AT444	5-30+Cex	COOH	11	3xAEEAc+y-glu	C16diácido	[S11K][K16R][K30R]

AT445	5-30+Cex	COOH	11	2xAEEAc +y-glu	C18diácido	[S11K][K16R][K30R]
AT446	5-30+Cex	COOH	11	3xAEEAc +y-glu	C18diácido	[S11K][K16R][K30R]
AT455	5-31	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT456	5-32	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT457	5-34	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT458	5-35	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT459	5-37	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT460	5-38	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT461	5-40	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT462	5-41	COOH	11	y-glu	C16diácido	[S11K]
AT463	6-33	COOH	18		C16diácido	[H18K]
AT464	6-36	COOH	18		C16diácido	[H18K]
AT465	6-39	COOH	18		C16diácido	[H18K]
AT466	6-42	COOH	18		C16diácido	[H18K]
AT475	6-30+Cex	COOH	18		C16diácido	[H18K]

AT631	3-30+Cex(31-39)	COOH	18		C16diácido	[H18K]
AT543	GIP(3-36)	COOH	11	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[S11K]
AT544	GIP(3-36)	COOH	12	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[I12K]
AT545	GIP(3-36)	NH2	18	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[H18K]
AT546	GIP(3-36)	COOH	18	2xAEEAc+yGlu	C18	[H18K]
AT547	GIP(3-36)	COOH	18	yGlu-yGlu	C18	[H18K]
AT548	GIP(3-36)	COOH	20	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[Q20K]
AT549	GIP(3-36)	NH2	20	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[Q20K]
AT550	GIP(3-36)	COOH	24	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[N24K]
AT558	GIP(5-36)	COOH	11	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[S11K]
AT559	GIP(5-36)	NH2	11	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[S11K]
AT560	GIP(5-36)	COOH	11	2xAEEAc+yGlu	C18	[S11K]
AT561	GIP(5-36)	COOH	11	yGlu-yGlu	C18	[S11K]
AT562	GIP(5-36)	COOH	12	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[I12K]
AT563	GIP(5-36)	COOH	18	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[H18K]
AT564	GIP(5-36)	COOH	20	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[Q20K]

AT565	GIP(5-36)	NH2	20	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[Q20K]
AT566	GIP(5-36)	COOH	24	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[N24K]
AT586	GIP(3-30) Cex(31-39)	NH2	17	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[I17K]
AT587	GIP(3-30) Cex(31-39)	NH2	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[H18K]
AT588	GIP(3-31) Cex(31-39)	NH2	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[H18K]
AT589	GIP(3-31) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[H18K]
AT590	GIP(3-30) Cex(31-39)	NH2	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[H18K][K30G]
AT591	GIP(3-30) Cex(31-39)	NH2	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[H18K][Q29G][K30G]
AT592	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[H18K][Q29G][K30G]
AT593	GIP(3-30) Cex(32-39)	NH2	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[H18K][Q29G][K30P]
AT594	GIP(3-30) Cex(31-39)	NH2	20	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[Q20K]
AT597	GIP(5-30) Cex(31-39)	NH2	11	2xPEG+yGlu	C18-diácido	[S11K]

AT602	GIP(5-30)Cex(31-39)	COOH	11	2xPEG+y Glu	C18-diácido	[S11K][Q29G][K30G]
AT605	GIP(5-30) Cex(31-39)	NH2	18	2xPEG+y Glu	C18-diácido	[H18K]
AT613	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[D9E;D15E;H18K;D21E;N24Q]
AT614	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[D9E;D15E;H18K;N24E]
AT615	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E]
AT616	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E]
AT617	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[H18K;N24E]
AT618	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14L;H18K]
AT619	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14Nle;H18K]
AT620	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14E;H18K]

AT621	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14K;H18K]
AT622	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14S;H18K]
AT623	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[H18K;N24E;K30A]
AT624	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[H18K;L27E]
AT625	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[H18K;A28E]
AT626	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[H18K; A28E; Q29G;K30G]
AT627	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C18-diácido	[H18K]
AT628	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C18	[H18K]
AT629	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc+yGlu	C16-diácido	[H18K]
AT630	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	yGlu	C16-diácido	[H18K]
AT631	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16diácido	[H18K]

AT632	GIP(5-30)Cex(31-39)	COOH	11	yGlu	C16diácido	[S11K]
AT633	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16diácido	[H18K], N-terminal acetylation
AT635	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16diácido	[D9E;D15E;H18K], N-terminal acetylation
AT636	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3V;H18K]
AT637	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3Aib;H18K]
AT638	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3P;H18K]
AT639	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3V;G4E;H18K]
AT640	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3Aib;G4E;H18K]
AT641	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3G;G4E;H18K]
AT642	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3P;G4E;H18K]

AT643	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3D;G4T;H18K]
AT644	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3G;G4E;S11A;M14L;H18K;N24E;K30G]
AT646	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3G;G4E;D9T;M14L;H18K;N24E]
AT647	GIP(5-30) Cex(31-39)	COOH	11	yGlu	C16-diácido	[D9T;S11K;M14L;N24E]
AT650	GIP(3-30) Cex(31-39)	NH2	18	nenhum	C16-diácido	[H18K]
AT651	GIP(3-30) Cex(31-39)K	NH2	40	nenhum	C16	[40K] + Phenyl lactic acid at N-terminus
AT652	GIP(3-30) Cex(31-39)K	NH2	40	nenhum	C16	[E3P;40K] + Phenyl lactic acid at N-terminus
AT665	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[A13Aib;H18K;N24E]
AT666	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[A13Aib;M14L;H18K;N24E]

AT667	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[A13Aib; M14Nle;H18K;N24E]
AT668	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14L;H18K;N24E]
AT669	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14Nle; H18K;N24E]
AT670	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14K;H18K;N24E]
AT671	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14Nle; H18K;Q29G;K30G]
AT672	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[M14Nle; H18K;N24E;Q29G;K30G]
AT673	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[D9E; A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E]
AT674	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[D9E; A13Aib;M14Nle;D15E;H18K; D21E;N24E]
AT675	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3yGlu; H18K]
AT676	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3βGlu; H18K]

AT677	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18		C16-diácido	[[E3Glutaric acid;H18K]
AT680	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[H18K]
AT681	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[M14L;H18K]
AT682	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[M14L;H18K;N24E]
AT683	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[M14Nle;H18K;N24E]
AT684	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[M14K;H18K]
AT685	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[A13Aib;M14L;H18K;N24E]
AT686	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[A13Aib;M14Nle;H18K;N24E]
AT687	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[M14L;H18K;N24E;Q29G;K30G]
AT689	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[M14L;H18K;A28E]
AT690	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[M14Nle;H18K;A28E]

AT691	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[M14L;H18K;A28E;Q29G;K30G]
AT693	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E]
AT694	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E]
AT695	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E]
AT696	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc +yGlu	C18-diácido	[D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E]
AT697	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3yGlu(L-isomer);M14Nle;H18K;N24E]
AT698	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3yGlu(D-isomer);M14Nle;H18K;N24E]
AT699	GIP(3-30) Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3βGlu;M14Nle;H18K;N24E]

AT700	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3Glutaric acid;M14Nle;H18K;N24E]
AT701	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[E3βGlu;M14Nle;H18K;N24E]
AT702	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	2xAEEAc+yGlu	C18-diácido	[E3Glutaric acid;M14Nle;H18K;N24E]
AT703	GIP(3-30)Cex(31-39)	COOH	18	nenhum	C16-diácido	[E3βGlu;A13Aib;M14Nle;H18K]

[00490] Tabela 1B: Propriedades antagonistas, agonísticas e para alguns a meia-vida, T½ dos antagonistas de GIP com extensões. Os dados foram obtidos com o ensaio cAMP (ensaio DiscoveRx).

ID	**Antagonismo cAMP**					**Agonismo cAMP**			**T½**
	log	**SEM**	**nM**	**%inib**	**n**	**Emax**	**SEM**	**n**	
AT415	-7,3	0,2	55	87	2	4,6	1,0	2	
AT416	-7,3	0,2	52	90	2	Sem Agonismo		2	
AT418	-7,2	0,3	68	95	2	7,8	2,6	2	
AT419	-6,7	0,6	215	78	2	4,9	0,8	2	
AT420	-6,6	0,4	237	100	2	Sem Agonismo		2	
AT422	-8,5	0,3	3	90	2	6,0	2,6	2	
AT423	-8,2	0,5	6	95	2	Sem Agonismo		2	

AT424	-7,5	0,3	35	100	2	Sem Agonismo		2	
AT426	-7,6	0,2	28	80	2	Sem Agonismo		2	
AT431	-8,1	0,2	7	75	3	Sem Agonismo		3	
AT432	-7,7	0,3	19	92	3	Sem Agonismo		3	
AT433	-7,2	0,2	62	100	3	Sem Agonismo		3	
AT434	-7,9	0,2	14	100	3	Sem Agonismo		3	
AT435	-7,1	0,4	75	100	3	Sem Agonismo		3	
AT436	-7,7	0,2	18	100	3	Sem Agonismo		3	
AT437	-8,1	0,1	8	100	3	Sem Agonismo		3	
AT438	-7,3	0,4	54	100	3	Sem Agonismo		3	
AT439	-8,0	0,3	9	100	3	Sem Agonismo		3	
AT440	-7,0	0,1	103	100	3	Sem Agonismo		3	
AT441	-7,6	0,6	25	55	2	Sem Agonismo		3	
AT442	-7,6	0,4	26	77	2	Sem Agonismo		3	
AT467	-8,2	0,2	6	100	3	Sem Agonismo		3	
AT468	-7,9	0,2	13	95	2	4,6	1,1	2	
AT469	-8,5	0,2	3	90	2	Sem Agonismo		2	
AT470	-7,8	0,2	14	100	2	Sem Agonismo		2	
AT471	-7,9	0,2	11	100	2	Sem Agonismo		2	
AT472	-7,8	0,3	15	100	2	Sem Agonismo		2	
AT473	-7,6	0,3	26	100	2	Sem Agonismo		2	
AT474	-8,4	0,2	4	100	2	5,9	2,8	2	
AT447	-8,1	0,2	9	82	3	4,2	1,5	3	
AT448	-8,2	0,3	6	77	3	6,2	1,4	3	
AT360	-7,1	0,1	86	85	2	20,0	5,6	3	
AT449	-8,4	0,2	4	95	3	8,6	1,6	3	
AT450	-8,5	0,4	3	57	3	5,8	1,0	3	

AT361	-8,8	0,1	2	100	3	5,0	1,2	3	31
AT451	-8,1	0,5	8	75	3	9,2	2,0	3	
AT452	-8,3	0,2	5	75	3	7,2	1,9	3	
AT362	-8,3	0,2	5	86	3	7,0	2,3	3	
AT453	-7,2	0,5	57	65	3	6,1	1,0	3	
AT454	-7,3	0,4	54	82	3	8,9	0,7	3	
AT363	-8,3	0,3	5	82	3	7,0	2,2	3	
AT364	-8,9	0,1	1	100	3	Sem Agonismo		3	
AT365	-8,2	0,1	6	100	3	Sem Agonismo		3	
AT366	-8,5	0,3	3	100	4	Sem Agonismo		3	
AT367	-8,3	0,2	6	100	2	Sem Agonismo		3	
AT368	-8,1	0,1	9	100	2	Sem Agonismo		3	
AT369	-8,8	0,1	2	100	3	Sem Agonismo		3	
AT428	-6,5	0,2	296	90	2	Sem Agonismo		2	
AT430	-6,8	0,1	153	100	2	Sem Agonismo		2	
AT443	-6,8	0,2	171	100	2	Sem Agonismo		2	
AT444	-6,8	0,4	153	100	2	Sem Agonismo		2	
AT445	-7,3	0,5	47	85	2	Sem Agonismo		2	
AT446	-6,8	0,2	152	100	2	Sem Agonismo		2	
AT455	-7,5	0,2	31	95	3	Sem Agonismo		3	
AT456	-7,2	0,2	60	85	3	Sem Agonismo		3	
AT457	-7,9	0,1	14	100	3	Sem Agonismo		3	
AT458	-7,4	0,1	38	100	3	Sem Agonismo		3	
AT459	-7,5	0,2	31	88	3	Sem Agonismo		3	
AT460	-7,4	0,1	40	100	3	Sem Agonismo		3	
AT461	-7,6	0,1	23	100	3	Sem Agonismo		3	
AT462	-7,4	0,3	37	85	3	Sem Agonismo		3	

AT463	-7,8	0,3	14	88	3	Sem Agonismo	3	
AT464	-7,3	0,2	50	100	3	Sem Agonismo	3	
AT465	-7,6	0,5	28	86	3	Sem Agonismo	3	
AT466	-7,8	0,1	16	90	3	Sem Agonismo	3	
AT475	-8,4	0,3	4	100	2	Sem Agonismo	2	

[00491] Tabela 1C: Propriedades antagonistas, agonísticas e para alguns a meia-vida, Eliminação T½ dos antagonistas de GIP com extensões. O Ensaio CisBio (Alternativa 2 acima) foi usado para determinar as atividades antagonistas e agonísticas dos análogos do peptídeo GIP listados na Tabela 1B.

ID	**Antagonismo cAMP**					**Agonismo cAMP**			**T½ (horas)**
	pIC50	**SD**	**nM**	**%inib**	**n**	**% Emax**	**SD**	**n**	
AT631	9,0	0,3	1,12	98	4	0		5	56
AT361	8,4	0,3	3,76	99	4	0		5	31
AT415	7,9	0,5	13,6	87	3	0		2	
AT422	8,4	0,2	3,69	94	3	0		2	
AT423	7,1	0,2	79,4	71	4	0		4	14
AT431	7,5	0,2	34,2	77	3	0			
AT433	8,1	0,6	7,94	89	4	0		2	
AT434	7,5	0,4	35,48	95					
AT435	7,1	0,0	79,4	84					
AT437	7,5	0,2	35,5	83	2	0		2	48
AT439	7,8	0,4	14,7	93	3	0		2	
AT441	7,7	0,3	21,5	89	3	0		2	

AT467	7,8	0,6	14,7	86	3	0		4	
AT468	7,9	0,3	12,6	92	3	0		2	
AT469	8,4	0,6	3,80	93	5	0		4	
AT470	7,7	0,0	20,0	91	3	0		2	
AT471	8,2	0,5	6,81	87	3	0		2	
AT472	8,1	0,2	7,94	90	3	0		2	
AT473	8,5	0,5	2,93	88	3	0		2	
AT474	7,9	0,3	13,6	86	3	0		2	
AT447	7,9	0,2	11,9	93	4	0		4	
AT448	8,9	0,5	1,36	96	3	0		4	
AT360	7,9	0,5	12,6	96	3	0		2	
AT449	8,2	0,4	5,84	89	3	0		2	
AT450	8,6	0,5	2,29	97	5	0		4	
AT361	8,4	0,3	3,76	99	4	0		5	
AT451	8,6	0,3	2,33	99	3	0		2	
AT452	8,1	0,5	7,59	97	5	0		4	
AT362	7,8	0,2	14,7	94	4	0		2	
AT453	8,2	0,1	6,31	95	3	0		2	
AT454	8,2	0,3	6,81	84	3	0		2	
AT363	7,9	0,0	12,6	90	3	0		2	
AT364	7,9	0,5	13,8	87	5	0		4	
AT365	7,9	0,5	13,6	100	3	0		2	
AT366	7,8	0,1	17,8	100	5	0		5	17
AT369	8,1	0,2	8,25	100	5	0		5	27
AT475	8,1	0,7	7,9	96	4	0		2	
AT545	7,8	0,4	17,8	77	3	0		2	

AT546	7,9	0,1	12,6	95	2	0		2	

[00492] Tabela 1C (continuação)

ID	Antagonismo cAMP					Agonismo cAMP			T½ (horas)
	pIC50	SD	nM	%inib	n	% Emax	SD	n	
AT547	8,1	0,1	7,94	100	2	0		2	
AT548	6,9	0,1	126	86	2	0		2	
AT549	6,7	0,3	200	80	2	0		2	
AT560	7,6	0,2	23,3	100	3				
AT561	8,0	0,4	11,2	97	4	0		3	
AT562	8,4	0,3	3,98	82	2	0		2	
AT563	8,3	0,5	4,64	80	3	0		2	
AT586	7,6	0,4	25,1	80	3	0		2	
AT587	8,4	0,3	3,98	90	3	0		2	99
AT588	7,6	0,2	23,3	97	3	0		2	
AT589	8,2	0,7	5,84	95	6	0		3	67
AT590	8,3	0,4	5,41	93	3	0		3	
AT591	7,7	0,3	21,5	92	3	0		3	
AT592	8,2	0,1	6,31	88	3	0		3	
AT593	7,2	0,1	63,1	86	3	0		2	
AT594	7,1	0,3	79,4	80	3	0		2	
AT597	7,1	0,3	79,4	81	2	0		0	
AT602	7,5	0,5	35,5	100	2	0		3	
AT605	8,1	0,0	7,93	85	2	0		2	
AT613	8,8	0,4	1,47	100	3	0		3	
AT614	9,0	0,2	1,08	100	3	0		3	43
AT615	8,1	0,2	7,94	97	3	0		3	

AT616	9,3	0,5	0,473	100	4	0		4	49
AT617	9,1	0,4	0,794	91	3	0		4	
AT618	8,4	0,4	3,98	82	3	0		3	35
AT619	8,7	0,5	2,19	87	5	0		3	36
AT620	7,5	0,1	31,6	83	2	0		2	
AT621	8,9	0,5	1,36	93	3	0		2	
AT622	7,5	0,4	31,6	77	2	14	11	2	
AT623	8,5	0,3	3,16	98	2	0		2	
AT624	~7		100	~90	3	0		2	
AT625	8,4	0,4	3,98	93	2	0		2	
AT626	8,4	0,4	4,47	100	2	0		2	
AT627	7,8	0,2	15,9	97	3	0		2	
AT628	7,2	0,2	58,4	94	3	0		2	
AT629	7,8	0,4	17,1	93	3	0		2	
AT630	8,0	0,5	11,2	85	4	0		3	
AT631	7,9	0,5	13,8	87	5	0		4	
AT632	8,1	0,2	8,41	100	4	0		5	
AT633	~8,8				3	23	7	2	
AT635	9,0	0,4	1,12	87	2	5	7	2	
AT636	8,8	0,8	1,71	87	3	0		2	
AT637	8,7	0,1	2,23	89	2	0		2	
AT638	7,8	0,6	14,7	85	3	0		2	
AT639	7,2	0,6	66,8	100	3	0		4	27
AT640	8,2	0,2	7,08	90	2	0		2	
AT641	8,1	0,3	7,94	91	2	0		2	
AT642	7,5	0,1	35,5	92	2	0		2	
AT643	8,0	0,1	11,2	90	2	0		2	

AT644	7,8	0,4	17,13	93	3	0		2	
AT646	8,0	0,3	10,0	96	2	0		2	
AT647	7,7	0,1	18,8	100	4	0		5	
AT650	8,4	0,2	3,69	94	3	0		2	
AT651	~8,9			36	3	19	12	2	
AT652	8,0	0,6	10,59 3	60	4	17	12	2	
AT665	9,8	0,9	0,150	88	3	0		2	
AT666									
AT667	9,1	0,8	0,736	86	3	4	3	2	
AT668	9,0	0,7	0,944	92	4	0		2	
AT669	8,5	0,5	3,35	95	4	0		2	
AT670	8,0	0,6	10,0	92	3	0	0	2	
AT671									
AT672									
AT673	9,9	0,5	0,136	94	3	0	0	2	
AT674	9,4	0,1	0,447	93	3	0	0	2	
AT675	8,4	0,2	4,30	90	3	3	4	2	
AT676	8,6	0,6	2,33	91	3	0	0	2	
AT677	9,4	0,4	0,447	93	3	0	0	2	
AT680	8,4	0,2	4,30	93	3	0	0	2	
AT681	8,5	0,4	3,42	85	3	7	1	2	
AT682	7,9	0,2	13,6	89	3	0	0	2	
AT683	7,8	0,1	15,9	93	3	0	0	2	
AT684									
AT685									
AT686									
AT687									

AT689	8,0	0,3	10,0	82	3	3	4	2	
AT690	7,8	0,4	15,9	76	3	6	1	2	
AT691	7,8	0,6	20,0	75	4	7	1	2	
AT693	8,9	0,3	1,26	96	3	0		2	
AT694	8,8	0,4	1,47	88	3	4	5	2	
AT695	9,1	0,3	0,794	98	3	0		2	
AT696	9,2	0,4	0,584	97	3	0		2	
AT697	8,6	0,4	2,82	81	3	8	0	2	
AT698	8,0	0,5	9,26	78	3	8	1	2	
AT699	8,2	0,3	6,31	88	3	0		2	
AT700	9,2	0,4	0,708	89	3	3	4	2	
AT701	7,9	0,1	12,6	63	3	13	0	2	
AT702	8,5	0,1	3,55	85	3	0		2	
AT703	8,6	0,1	4,30	93	3	0	0	2	

[00493] A meia-vida de AT631 é determinada com base em RIA e a meia-vida de AT361 é determinada com base em LC / MS (consulte “Materiais e métodos”).

[00494] Tabela 2A: As concentrações plasmáticas média e dependente do tempo em ratos *Wistar* são exibidas para um número selecionado de compostos. As concentrações plasmáticas foram determinadas por LC / MS (consulte “Materiais e métodos”).

Tempos de amostra (horas)	AT361	AT631	AT366	AT632	AT433	AT447	AT449	AT452	AT651
Pre-dose	<1	<1	<1	<0.2	<0.2	<10	<2	<4	<2
0.5	66	67	117	84	101	124	100	136	19
1	55	48	94	58	74	na	na	na	na
1.5	55	43	82	57	65	82	72	85	2
3	42	37	62	43	50	59	48	62	<2

6	33	25	44	35	38	45	39	44	<2
24	4.6	3.2	6.5	5.5	9.9	<10	2	<4	<2
26	3.4	2.4	6.9	5.1	8.7	na	na	na	na
28	2.7	2.4	4.9	4.4	7.9	na	na	na	na
30	1.9	1.6	4.5	3.4	6.9	<10	<2	<4	<2
48	0.8	<1	<1	0.6	1.9	<10	<2	<4	<2
72	0.4	<1	<1	<0.2	<0.2	na	na	na	na

na: indica que este ponto de tempo / amostras de plasma não foram coletadas e, portanto, não estão disponíveis

[00495] Tabela 2B: Eliminação T½ no *Wistar* são exibidos para um número selecionado de compostos onde os conjuntos de dados permitiram os cálculos (ver "Materiais e métodos").

ID	T½ (horas)
AT361	11
AT631	7
AT366	7
AT632	8
AT433	8
AT447	5,8
AT449	4,1
AT452	4

Exemplo 2 - Seletividade

Ensaio cAMP – seletividade

[00496] Células COS-7 transfectadas transientes que expressam o receptor GLP1 (GLP1R), receptor GLP2 (GLP2R), receptor de glucagon (GcgR) ou receptor de secretina (SCTR) foram semeadas em placas brancas de 96 poços com uma densidade de 3,5 * 104 / Nós vamos. No dia seguinte, as células foram lavadas duas vezes com tampão salino tamponado com Hepes (HBS) e incubadas com HBS e 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) 1 mM durante 30 min a 37 ° C. Para testar as propriedades agonísticas, ligantes foram adicionados e incubados durante 30 min a 37° C. A fim de testar as propriedades antagonistas, as células foram pré-incubadas

com os antagonistas por 10 min antes da adição do agonista natural para o receptor expresso (GLP1 para células que expressam GLP1R, GLP2 para células que expressam GLP2R, glucagon para GcgR e secretina para o SCTR) e subsequentemente incubado por 20 min adicionais. Para determinar o IC50, foi usada uma concentração do agonista natural correspondendo a 50-80% da acumulação máxima de cAMP. O ensaio HitHunterTM cAMP XS (DiscoveRx) foi realizado de acordo com as instruções do fabricante.

Resultados:

[00497] Comparamos os dados de seletividade dos melhores antagonistas do documento PCT/EP2018/064355 com os melhores antagonistas neste pedido. Isso foi feito determinando as propriedades antagonistas dos peptídeos para GIPR, receptor de Glucagon e receptor de GLP-1. Conforme mostrado pelos dados na Tabela 3, os antagonistas neste pedido foram mais seletivos do que os do documento PCT/EP2018/064355. A combinação de uma extensão C-terminal de GIP (3-30) (como em, por exemplo, AT361 e AT631) e acilação em uma lisina em, por exemplo, a posição 18 parece gerar antagonistas surpreendentemente seletivos.

[00498] Tabela 3A. Propriedades antagônicas em relação a GIPR, receptor de glucagon e receptor de GLP-1 de antagonistas de GIP da presente divulgação e previamente descritos no documento PCT/EP2018/064355.

ID	**GIPR, Antagonismo**		**GLP-1R, Antagonismo**					**Glucagon R, Antagonismo**				
	nM	**%inib**	**index**	**log**	**nM**	**%inib**	**n**	**index**	**log**	**nM**	**%inib**	**n**

AT117	*15*	*NA*	*2,7*	*-7,4*	*41*	*41*	*3*	*Não testado*				
AT158	*5*	*NA*	*57*	*-6,5*	*336*	*54*	*3*	*92*	*-6,3*	*548*	*54*	*2*
AT198	*11*	*NA*	*62*	*-6,2*	*617*	*91*	*3*	*629*	*-5,2*	*6918*	*50*	*4*
AT361	2	100,0	888	-6,3	497	28	2	Sem antagonismo				2
AT631	1,9		Sem antagonismo				2	Sem antagonismo				2

NA = não disponível

Itálico indica antagonistas descritos anteriormente

[00499] Além disso, foram determinadas as propriedades antagonistas dos peptídeos para GIPR, receptor de GLP-2 e receptor de secretina. Como mostrado pelos dados na Tabela 3B, análogos de GIP da presente invenção, tais como, e. AT361 e AT631 não antagonizam o receptor de GLP-2 ou secretina e, portanto, são muito seletivos para o receptor de GIP.

[00500] Tabela 3B. Propriedades antagonistas em relação a GIPR, receptor de GLP-2 e receptor de secretina de antagonistas de GIP da presente divulgação.

ID	**GIPR, Antagonismo**	**GLP-2R, Antagonismo**					**Secretina R, Antagonismo**				
	nM	**index**	**log**	**nM**	**%ihib**	**n**	**index**	**log**	**nM**	**%inib**	**n**
AT361	2	Sem antagonismo				2	Sem antagonismo				2
AT631	1,9	Sem antagonismo				2	Sem antagonismo				2

[00501] LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS

<SEQ ID NO: 1; PRT1; Sequência artificial> XXTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK (SEQ ID NO: XX)

<SEQ ID NO: 2; PRT1; Sequência artificial> GKKNDWKHNITQ

GIP(31-42) (SEQ ID NO: Z)

<SEQ ID NO: 3; PRT1; Sequência artificial> HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS Exendin-4 (; SEQ ID NO: E)

<SEQ ID NO: 4; PRT1; Sequência artificial> PSSGAPPPS (; SEQ ID NO: CE31-39)

<SEQ ID NO: 5; PRT1; Sequência artificial> GPSSGAPPPS (; SEQ ID NO: CE30-39)

<SEQ ID NO: 6; PRT1; Sequência artificial> GPSS

<SEQ ID NO: 7; PRT1; Sequência artificial> GPSSG

<SEQ ID NO: 8; PRT1; Sequência artificial> GPSSGA

<SEQ ID NO: 9; PRT1; Sequência artificial> GPSSGAP

<SEQ ID NO: 10; PRT1; Sequência artificial> GPSSGAPP

<SEQ ID NO: 11; PRT1; Sequência artificial> GPSSGAPPP

<SEQ ID NO: 12; PRT1; Sequência artificial> PSSG

<SEQ ID NO: 13; PRT1; Sequência artificial> PSSGA

<SEQ ID NO: 14; PRT1; Sequência artificial> PSSGAP

<SEQ ID NO: 15; PRT1; Sequência artificial> PSSGAPP

<SEQ ID NO: 16; PRT1; Sequência artificial> PSSGAPPP

<SEQ ID NO: 17; PRT1; Sequência artificial> GKKN

<SEQ ID NO: 18; PRT1; Sequência artificial> GKKND

<SEQ ID NO: 19; PRT1; Sequência artificial> GKKNDW

<SEQ ID NO: 20; PRT1; Sequência artificial> GRKNDW

<SEQ ID NO: 21; PRT1; Sequência artificial> GKRNDW

<SEQ ID NO: 22; PRT1; Sequência artificial> GRRNDW

<SEQ ID NO: 23; PRT1; Sequência artificial> GKKNDWK

<SEQ ID NO: 24; PRT1; Sequência artificial> GKKNDWKH

<SEQ ID NO: 25; PRT1; Sequência artificial> GKKNDWKHN

<SEQ ID NO: 26; PRT1; Sequência artificial> GKKNDWKHNI

<SEQ ID NO: 27; PRT1; Sequência artificial> GKKNDWKHNIT

<SEQ ID NO: 28; PRT1; Sequência artificial> GKKKDW

<SEQ ID NO: 29; PRT1; Sequência artificial> GKKNDK

<SEQ ID NO: 30; PRT1; Sequência artificial> EXTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: (GIP3-30 X_2),

<SEQ ID NO: 31; PRT1; Sequência artificial> XGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: (GIP3-30 X_1),

<SEQ ID NO: 32; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: (GIP3-30),

<SEQ ID NO: 33; PRT1; Sequência artificial> XTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: (GIP4-30 X_2),

<SEQ ID NO: 34; PRT1; Sequência artificial> GTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: (GIP4-30),

<SEQ ID NO: 35; PRT1; Sequência artificial> TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: (GIP5-30),

<SEQ ID NO: 36; PRT1; Sequência artificial> FISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: (GIP6-30),

<SEQ ID NO: 37; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: ; GIP(3-30),

<SEQ ID NO: 38; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K],

<SEQ ID NO: 39; PRT1; Sequência artificial> **S**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3S ;H18K],

<SEQ ID NO: 40; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QK GIP(3-30) Cex(31-39) [M14L;H18K;A28E]

<SEQ ID NO: 41; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQ**P**SSGAPPPS(NH_2) 2xAEEAc+yGlu-C18-

diácido/K18; (3-30+CEX32-39 [H18K][Q29G][K30P]), AT593

<SEQ ID NO: 42; PRT1; Sequência artificial> SGTFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR GIP(3-30) [E3S;K16R;H18K;K30R],

<SEQ ID NO: 43; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [S11K],

<SEQ ID NO: 44; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [I12K],

<SEQ ID NO: 45; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQK GIP(3-30) [Q20K],

<SEQ ID NO: 46; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVKWLLAQK GIP(3-30) [N24K],

<SEQ ID NO: 47; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKKHQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [I17K],

<SEQ ID NO: 48; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQG GIP(3-30) [H18K;K30G],

<SEQ ID NO: 49; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAGG GIP(3-30) [H18K;Q29G;K30G],

<SEQ ID NO: 50; PRT1; Sequência artificial> EGTFISEYSIAMEKIKQQEFVQWLLAQK GIP(3-30) [D9E;D15E;H18K;D21E;N24Q],

<SEQ ID NO: 51; PRT1; Sequência artificial> EGTFISEYSIAMEKIKQQDFVQWLLAQK GIP(3-30) [D9E;D15E;H18K;N24Q],

<SEQ ID NO: 52; PRT1; Sequência artificial> EGTFISEYS**Aib**A**Nle**EKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 53; PRT1; Sequência artificial> EGTFISEYSIAibMEKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30)

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

<SEQ ID NO: 54; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 55; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIALDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [M14L;H18K],

<SEQ ID NO: 56; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [M14Nle;H18K],

<SEQ ID NO: 57; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAEDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [M14E;H18K],

<SEQ ID NO: 58; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAKDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [M14K;H18K],

<SEQ ID NO: 59; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIASDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [M14S;H18K],

<SEQ ID NO: 60; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVEWLLAQA GIP(3-30) [H18K;N24E;K30A],

<SEQ ID NO: 61; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLEQK GIP(3-30) [H18K;A28E],

<SEQ ID NO: 62; PRT1; Sequência artificial> VGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3V;H18K],

<SEQ ID NO: 63; PRT1; Sequência artificial> AibGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3Aib;H18K],

<SEQ ID NO: 64; PRT1; Sequência artificial> PGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3P;H18K],

<SEQ ID NO: 65; PRT1; Sequência artificial> VETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3V;G4E;H18K],

<SEQ ID NO: 66; PRT1; Sequência artificial> AibETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3Aib;G4E;H18K],

<SEQ ID NO: 67; PRT1; Sequência artificial> GETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3G;G4E;H18K],

<SEQ ID NO: 68; PRT1; Sequência artificial> PETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3P;G4E;H18K],

<SEQ ID NO: 69; PRT1; Sequência artificial> DTTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3D;G4T;H18K],

<SEQ ID NO: 70; PRT1; Sequência artificial> GETFISDYAIALDKIKQQDFVEWLLAQG GIP(3-30) [E3G;G4E;S11A;M14L;H18K;N24E;K30G],

<SEQ ID NO: 71; PRT1; Sequência artificial> GETFISTYSIALDKIKQQDFVEWLLAQG GIP(3-30) [E3G;G4E;D9T;M14L;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 72; PRT1; Sequência artificial> EGTFISTYKIALDKIHQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [D9T;S11K; M14L;N24E],

<SEQ ID NO: 73; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAibMDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [A13Aib;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 74; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAibLDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 75; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAibNleDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 76; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIALDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [M14L;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 77; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [M14Nle;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 78; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAKDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [M14K;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 79; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVNWLLAGG GIP(3-30) [M14Nle;H18K;Q29G;K30G],

<SEQ ID NO: 80; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAGG GIP(3-30) [M14Nle;H18K;N24E;Q29G;K30G],

<SEQ ID NO: 81; PRT1; Sequência artificial> EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQK GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

<SEQ ID NO: 82; PRT1; Sequência artificial> EGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQK GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

<SEQ ID NO: 83; PRT1; Sequência artificial> yGluGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3yGlu;H18K],

<SEQ ID NO: 84; PRT1; Sequência artificial> βGluGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3βGlu;H18K],

<SEQ ID NO: 85; PRT1; Sequência artificial> **X**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK GIP(3-30) [E3Glutaric acid(X);H18K],

<SEQ ID NO: 86; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIALDKIKQQDFVEWLLAGG GIP(3-30) [M14L;H18K;N24E;Q29G;K30G],

<SEQ ID NO: 87; PRT1; Sequência artificial> EGTFISEYSIALEKIKQQEFVEWLLAQK GIP(3-30) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

<SEQ ID NO: 88; PRT1; Sequência artificial> EGTFISEYSIANleEKIKQQEFVEWLLAQK GIP(3-30) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

<SEQ ID NO: 89; PRT1; Sequência artificial>

yGluGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [E3yGlu(L-isomer);M14Nle;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 90; PRT1; Sequência artificial> yGluGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [E3yGlu(D-isomer);M14Nle;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 91; PRT1; Sequência artificial> βGluGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK GIP(3-30) [E3βGlu;M14Nle;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 92; PRT1; Sequência artificial> **X**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQK GIP(3-30) [E3Glutaric acid(X);M14Nle;H18K;N24E],

<SEQ ID NO: 93; PRT1; Sequência artificial> βGluGTFISDYSIAibNleDKIKQQDFVNWLLAQK (3-30 E3βGlu A13Aib M14Nle H18K)

<SEQ ID NO: 94; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**EGG** GIP(3-30) [M14L;H18K;A28E; Q29G;K30G]

<SEQ ID NO: 95; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QK GIP(3-30) Cex(31-39) [M14Nle;H18K;A28E]

<SEQ ID NO: 96; PRT1; Sequência artificial> TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK GIP(5-30)

<SEQ ID NO: 97; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQK GIP(5-30) [S11K],

<SEQ ID NO: 98; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPSK(NH2) C16-diácido/K40; GIP(3-30+CEX31-39+K), ácido fenil lático no N-terminal, AT651

<SEQ ID NO: 99; PRT1; Sequência artificial>

PGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPSK(NH2) C16-diácido/K40; GIP(3-30+CEX31-39+K), ácido fenil lático no N-terminal, AT652

<SEQ ID NO: 100; PRT1; Sequência artificial> TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK GIP(5-30) [H18K],

<SEQ ID NO: 101; PRT1; Sequência artificial> TFISDYKIAMDRIHQQDFVNWLLAQR GIP(5-30) [S11K;K16R;K30R],

<SEQ ID NO: 102; PRT1; Sequência artificial> TFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQK GIP(5-30) [I12K],

<SEQ ID NO: 103; PRT1; Sequência artificial> TFISDYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQK GIP(5-30) [Q20K], and

<SEQ ID NO: 104; PRT1; Sequência artificial> TFISDYSIAMDKIHQQDFVKWLLAQK GIP(5-30) [N24K],

<SEQ ID NO: 105; PRT1; Sequência artificial> FISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK GIP(6-30) [H18K],

<SEQ ID NO: 106; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW 2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18; GIP(3-36 H18K), AT415

<SEQ ID NO: 107; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS

-C16-diácido/K18; GIP(3-30+CEX31-39 H18K), AT631,

<SEQ ID NO: 108; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2) 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; GIP(3-30+CEX31-39 H18K), AT587

<SEQ ID NO: 109; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS

2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18: GIP(3-30+CEX H18K), AT431

<SEQ ID NO: 110; PRT1; Sequência artificial>

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS(NH_2)

2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; GIP(3-31+CEX31-39 H18K), AT588,

<SEQ ID NO: 111; PRT1; Sequência artificial>

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPP C16-diácido/K18; GIP(3-30+CEX 9 H18K), AT467

<SEQ ID NO: 112; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPP C16-diácido/K18; GIP(3-30+CEX 8 H18K), AT468

<SEQ ID NO: 113; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAP C16-diácido/K18; GIP(3-30+CEX 7 H18K), AT469

<SEQ ID NO: 114; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGA C16-diácido/K18; GIP(3-30+CEX 6 H18K), AT470

<SEQ ID NO: 115; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSG C16-diácido/K18; GIP(3-30+CEX 5 H18K), AT471

<SEQ ID NO: 116; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSS C16-diácido/K18; GIP(3-30+CEX 4 H18K), AT472

<SEQ ID NO: 117; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPS C16-diácido/K18 GIP(3-30+CEX 3 H18K), AT473

<SEQ ID NO: 118; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGP C16-diácido/K18 GIP(3-30+CEX 2 H18K), AT474

<SEQ ID NO: 119; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKG -C16-diácido/K18 GIP(3-31

H18K), AT447

<SEQ ID NO: 120; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGK C16-diácido/K18 GIP(3-32 H18K), AT448

<SEQ ID NO: 121; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKK C16-diácido/K18 GIP(3-33 H18K), AT360

<SEQ ID NO: 122; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKN C16-diácido/K18 GIP(3-34 H18K), AT449

<SEQ ID NO: 123; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKND C16-diácido/K18 GIP(3-35 H18K), AT450

<SEQ ID NO: 124; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWK C16-diácido/K18 GIP(3-37 H18K), AT451

<SEQ ID NO: 125; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKH C16-diácido/K18 GIP(3-38 H18K), AT452

<SEQ ID NO: 126; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHN C16-diácido/K18 GIP(3-39 H18K), AT462

<SEQ ID NO: 127; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNI C16-diácido/K18 GIP(3-40 H18K), AT453

<SEQ ID NO: 128; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNIT C16-diácido/K18: SEQ ID NO: (3-41 H18K), AT454

<SEQ ID NO: 129; PRT1; Sequência artificial>

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ C16-diácido/K18 GIP(3-42 H18K), AT363

<SEQ ID NO: 130; PRT1; Sequência artificial> **S**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW 2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18; GIP(3-30 E3S H18K), AT419

<SEQ ID NO: 131; PRT1; Sequência artificial> **S**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS 2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18 GIP(3-30+CEX E3S H18K), AT435

<SEQ ID NO: 132; PRT1; Sequência artificial> **S**GTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW 2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18; GIP(3-30 E3S K16R H18K K30R), AT423

<SEQ ID NO: 133; PRT1; Sequência artificial> **S**GTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS 2xAEEAc+y-glu-C16-diácido/K18 GIP(3-30+CEX E3S K16R H18K K30R), AT439

<SEQ ID NO: 134; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW 2xAEEAc+yGlu- C18-diácido/K11; GIP(3-36 S11K), AT543

<SEQ ID NO: 135; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW 2xAEEAc+yGlu- C18-diácido/K12; GIP(3-36 I12K), AT544,

<SEQ ID NO: 136; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKIHQ**K**DFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2) 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K20; GIP(3-30+CEX31-39 Q20K), AT594,

<SEQ ID NO: 137; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDK**K**HQQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2) 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K17; GIP(3-30+CEX31-39 I17K), AT586,

<SEQ ID NO: 138; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQ**G**PSSGAPPPS(NH_2) 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido; GIP (3-30+CEX31-39 H18K K30G), AT590

<SEQ ID NO: 139; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLA**GG**PSSGAPPPS(NH_2) 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido; GIP(3-30+CEX31-39 H18K Q29G K30G), AT591

<SEQ ID NO: 140; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLA**GG**PSSGAPPPS 2xAEEAc+yGlu- C18-diácido; GIP(3-30+CEX31-39 H18K Q29G K30G), AT592

<SEQ ID NO: 141; PRT1; Sequência artificial> EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQ**E**FV**Q**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido; GIP(3-30+CEX31-39 D9E;D15E;H18K;D21E;N24Q), AT613,

<SEQ ID NO: 142; PRT1; Sequência artificial> EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido; GIP(3-30) Cex(31-39) [D9E;D15E;H18K;N24E], AT614

<SEQ ID NO: 143; PRT1; Sequência artificial> EGTFIS**E**YS**Aib**A**Nle****E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E), AT615,

<SEQ ID NO: 144; PRT1; Sequência artificial> EGTFIS**E**YSI**Aib**M**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+ CEX31-39 D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E), AT616,

<SEQ ID NO: 145; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 H18K N24E), AT617,

<SEQ ID NO: 146; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 M14L H18K), AT618,

<SEQ ID NO: 147; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 M14Nle H18K), AT619,

<SEQ ID NO: 148; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**E**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 M14E H18K), AT620,

<SEQ ID NO: 149; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**K**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 M14K H18K), AT621,

<SEQ ID NO: 150; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**S**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 M14S H18K), AT622

<SEQ ID NO: 151; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFV**E**WLLAQ**A**PSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 H18K N24E K30A), AT623,

<SEQ ID NO: 152; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWL**E**AQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 H18K L27E), AT624,

<SEQ ID NO: 153; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLL**E**QKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 H18K A28E), AT625,

<SEQ ID NO: 154; PRT1; Sequência artificial> **V**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 E3V H18K), AT636,

<SEQ ID NO: 155; PRT1; Sequência artificial> **Aib**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 E3Aib H18K), AT637,

<SEQ ID NO: 156; PRT1; Sequência artificial> **P**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 E3P H18K), AT638,

<SEQ ID NO: 157; PRT1; Sequência artificial> **VE**TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K;

GIP(3-30+CEX31-39 E3V G4E H18K), AT639,

<SEQ ID NO: 158; PRT1; Sequência artificial>
AibETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K;
GIP(3-30+CEX31-39 E3Aib G4E H18K), AT640,

<SEQ ID NO: 159; PRT1; Sequência artificial>
GETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K;
GIP(3-30+CEX31-39 E3G G4E H18K), AT641,

<SEQ ID NO: 160; PRT1; Sequência artificial>
PETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K;
GIP(3-30+CEX31-39 E3P G4E H18K), AT642,

<SEQ ID NO: 161; PRT1; Sequência artificial>
DTTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K;
GIP(3-30+CEX31-39 E3D G4T H18K), AT643,

<SEQ ID NO: 162; PRT1; Sequência artificial>
GETFISDY**A**IA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQ**G**PSSGAPPPS C16-diácido/18K;
GIP(3-30+CEX31-39 E3G;G4E;S11A;M14L;H18K;N24E;K30G), AT644,

<SEQ ID NO: 163; PRT1; Sequência artificial>
GETFIS**T**YSIA**L**DKI**K**QQDFVEWLLAQ**K**PSSGAPPPS C16-diácido/18K;
GIP(3-30+CEX31-39 E3G;G4E;D9T;M14L;H18K;N24E), AT646,

<SEQ ID NO: 164; PRT1; Sequência artificial>
EGTFIS**T**Y**K**IA**L**DKIHQQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS yGlu-C16-diácido/18K;
GIP(3-30+CEX31-39 D9T;S11K; M14L;N24E), AT647,

<SEQ ID NO: 165; PRT1; Sequência artificial>
EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK(NH2)PSSGAPPPS C16-diácido/18K;
GIP(3-30+CEX31-39 [H18K], AT650,

<SEQ ID NO: 166; PRT1; Sequência artificial>
EGTFISDYSI**Aib**MDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K;
GIP(3-30+CEX31-39 A13Aib H18K N24E), AT665,

<SEQ ID NO: 167; PRT1; Sequência artificial>

EGTFISDYSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 A13Aib M14L H18K N24E), AT666,

<SEQ ID NO: 168; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 A13Aib M14Nle H18K N24E), AT667,

<SEQ ID NO: 169; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 M14L H18K N24E), AT668,

<SEQ ID NO: 170; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30+CEX31-39 M14Nle H18K N24E), AT669,

<SEQ ID NO: 171; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**K**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14K H18K N24E], AT670,

<SEQ ID NO: 172; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLLA**GG**PSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle H18K Q29G K30G], AT671,

<SEQ ID NO: 173; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLA**GG**PSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle H18K N24E Q29G K30G], AT672,

<SEQ ID NO: 174; PRT1; Sequência artificial> EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E A13Aib M14L D15E H18K D21E N24E], AT673,

<SEQ ID NO: 175; PRT1; Sequência artificial> EGTFIS**E**YSI**AibNleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E A13Aib M14Nle D15E H18K D21E N24E], AT674,

<SEQ ID NO: 176; PRT1; Sequência artificial>

yGluGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3yGlu H18K], AT675,

<SEQ ID NO: 177; PRT1; Sequência artificial> **βGlu**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu H18K], AT676,

<SEQ ID NO: 178; PRT1; Sequência artificial> **X**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Glutaric acid(X) H18K], AT677,

<SEQ ID NO: 179; PRT1; Sequência artificial> EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLA**GG**PSSGAPPPS 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L H18K N24E Q29G K30G], AT687,

<SEQ ID NO: 180; PRT1; Sequência artificial> EGTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E M14L D15E H18K D21E N24E], AT693,

<SEQ ID NO: 181; PRT1; Sequência artificial> EGTFIS**E**YSIA**NleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E M14Nle D15E H18K D21E N24E], AT694,

<SEQ ID NO: 182; PRT1; Sequência artificial> **yGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3yGlu(L-isomer) M14Nle H18K N24E], AT697,

<SEQ ID NO: 183; PRT1; Sequência artificial> **yGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3yGlu(D-isomer) M14Nle H18K N24E], AT698,

<SEQ ID NO: 184; PRT1; Sequência artificial>

βGluGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu M14Nle H18K N24E], AT699,

<SEQ ID NO: 185; PRT1; Sequência artificial> **X**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Glutaric acid(X) M14Nle H18K N24E], AT700,

<SEQ ID NO: 186; PRT1; Sequência artificial> **βGlu**GTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS C16-diácido/18K; GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu A13Aib M14Nle H18K], AT703,

<SEQ ID NO: 187; PRT1; Sequência artificial>

Ac-EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS

-C16-diácido/K18; GIP(3-30+CEX31-39 H18K), AT 633

<SEQ ID NO: 188; PRT1; Sequência artificial>

Ac-EGTFISEYSIAMEKIKQQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS

-C16-diácido/K18; GIP(3-30+CEX31-39 D9E;D15E;H18K), AT635

<SEQ ID NO: 189; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKK y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-33 S11K), AT365

<SEQ ID NO: 190; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-36 S11K), AT366

<SEQ ID NO: 191; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW(NH_2) 2xAEEAc+yGlu- C18-diácido/K11, GIP(5-36 S11K), AT559

<SEQ ID NO: 192; PRT1; Sequência artificial>TFISDYS**K**AMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW 2xAEEAc+yGlu-C18diácido/K12 GIP(5-36 I12K), AT562

<SEQ ID NO: 193; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHN -y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-39 S11K), AT367

<SEQ ID NO: 194; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-42 S11K), AT368

<SEQ ID NO: 195; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKG y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-31 S11K), AT455

<SEQ ID NO: 196; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGK y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-32 S11K), AT456

<SEQ ID NO: 197; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKN y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-34 S11K), AT457

<SEQ ID NO: 198; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKND y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-35 S11K), AT458

<SEQ ID NO: 199; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWK y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-37 S11K), AT459

<SEQ ID NO: 200; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKH y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-38 S11K), AT460

<SEQ ID NO: 201; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNI y-glu- C16diácido/K11 GIP(5-40 S11K), AT461

<SEQ ID NO: 202; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNIT y-glu- C16diácido/K11

GIP(5-41 S11K), AT462

<SEQ ID NO: 203; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQK PSSGAPPPS(NH_2) 2xPEG+yGlu- C18-diácido/K11; GIP(5-30+CEX31-39 S11K), AT597,

<SEQ ID NO: 204; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW 3xAEEAc+y-glu-C16diácido/K11; GIP(5-36 S11K K16R K30R K32R K33R), AT428

<SEQ ID NO: 205; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS 2xAEEAc+y-glu-C16diácido/K11; GIP(5-30+CEX S11K K16R K30R), AT443

<SEQ ID NO: 206; PRT1; Sequência artificial> TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW 2xAEEAc+y-glu-C18diácido/K18; GIP(5-36 H18K), AT563

<SEQ ID NO: 207; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS(NH_2) 2xPEG+yGlu- C18-diácido/K11; GIP(5-30+CEX31-39 S11K), AT605,

<SEQ ID NO: 208; PRT1; Sequência artificial> TFISDYKIAMDKI**H**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS yGlu- C16-diácido/K11; GIP(5-30+CEX31-39 S11K), AT632,

<SEQ ID NO: 209; PRT1; Sequência artificial> TFISDYSIAMDKIHQ**K**DFVNWLLAQKGKKNDW 2xAEEAc+y-glu-C18diácido/K20; GIP(5-36 Q20K), AT564

<SEQ ID NO: 210; PRT1; Sequência artificial> TFISDYSIAMDKIHQQDFV**K**WLLAQKGKKNDW 2xAEEAc+y-glu-C18diácido/K24; GIP(5-36 N24K), AT566

<SEQ ID NO: 211; PRT1; Sequência artificial> FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKK C16diácido/K18; GIP(6-33 H18K), AT463

<SEQ ID NO: 212; PRT1; Sequência artificial>

FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW C16diácido/K18; GIP(6-36 H18K), AT464

<SEQ ID NO: 213; PRT1; Sequência artificial> FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHN C16diácido/K18; GIP(6-39 H18K), AT465

<SEQ ID NO: 214; PRT1; Sequência artificial> FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ C16diácido/K18; GIP(6-342H18K), AT466

<SEQ ID NO: 215; PRT1; Sequência artificial> FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS C16diácido/K18; GIP(6-30+CEX H18K), AT475

<SEQ ID NO: 216; PRT1; Sequência artificial> TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAGGPSSGAPPPS(NH_2) 2xPEG+yGlu- C18-diácido/K11; GIP(5-30+CEX31-39 [S11K Q29G K30G], AT602,

<SEQ ID NO: 218; PRT1; Sequência artificial>

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QKPSSGAPPPS 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; GIP(3-30) Cex(31-39) [M14L;H18K;A28E], AT689

<SEQ ID NO: 219; PRT1; Sequência artificial>

EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QKPSSGAPPPS 2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; GIP(3-30) Cex(31-39) [M14Nle;H18K;A28E], AT690

<SEQ ID NO: 220; PRT1; Sequência artificial>

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**EGG**PSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diácido/K18; GIP(3-30) Cex(31-39) [M14L;H18K;A28E; Q29G;K30G], AT691

<SEQ ID NO: 221; PRT1; Sequência artificial>

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLL**EGG**PSSGAPPPS- C16-diácido/K18; GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K;A28E; Q29G;K30G].

REIVINDICAÇÕES

1. Análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) **caracterizado pelo** fato de que consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 8 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP(31–42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E).

2. Análogo de peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP) **caracterizado pelo** fato de que consiste na sequência de aminoácidos SEQ ID NO: XX:

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z,

em que X_1 e X_2 são individualmente qualquer aminoácido ou omitidos;

ou uma variante funcional da mesma, em que a referida variante tem 1 a 4 substituições de aminoácidos individuais em qualquer aminoácido de SEQ ID NO: XX,

em que o referido peptídeo é modificado pela ligação de pelo menos uma molécula de ácido graxo em um ou mais resíduos de aminoácidos nas posições 3 a 29 da SEQ ID NO XX, ou a referida variante funcional desta,

em que Z é um peptídeo compreendendo um ou mais resíduos de aminoácidos de GIP (31-42) (GKKNDWKHNITQ; SEQ ID NO: Z) ou um ou mais resíduos de aminoácidos de Exendina-4 (HGEGTFTSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS; SEQ ID NO: E).

3. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, **caracterizado pelo** fato de que o referido análogo de peptídeo GIP é um antagonista de GIPR.

4. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que o referido análogo de peptídeo GIP inibe a atividade GIPR de pelo menos 80%, tal como de pelo menos 85%, tal como de pelo menos 90%, tal como de pelo menos 95%, tal como cerca de 100%.

5. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo** fato de que o referido análogo de peptídeo GIP inibe a atividade GIPR de pelo menos 80%, tal como de pelo menos 85%, tal como de pelo menos 90%, tal como de pelo menos 95%, tal como cerca de 100%, em que a inibição da atividade de GIPR é determinada

como uma diminuição no cAMP intracelular.

6. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo** fato de que o referido análogo de peptídeo GIP tem uma potência antagonista de GIPR correspondente a um valor de IC50 de 50 nM ou inferior a 50 nM.

7. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado pelo** fato de que:

o aminoácido na posição 5 é T ou omitido;

o aminoácido na posição 9 é selecionado a partir de D, E e T;

o aminoácido na posição 11 é selecionado de S, K e A;

o aminoácido na posição 12 é selecionado de I, K e ácido 2-aminoisobutírico (Aib);

o aminoácido na posição 13 é selecionado de A e Aib;

o aminoácido na posição 14 é selecionado de M, K, E, S, L e Nle;

o aminoácido na posição 15 é selecionado a partir de D e E;

o aminoácido na posição 16 é selecionado a partir de K e R;

o aminoácido na posição 17 é selecionado de I e K;

o aminoácido na posição 18 é selecionado de H e K;

o aminoácido na posição 20 é selecionado a partir de Q e K;

o aminoácido na posição 21 é selecionado a partir de D e E;

o aminoácido na posição 24 é selecionado a partir de N, K, Q e E;

o aminoácido na posição 28 é selecionado de A e E;

o aminoácido na posição 29 é selecionado a partir de Q e G; e / ou

o aminoácido na posição 30 é selecionado a partir de K, R, G e A.

8. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado pelo** fato de que a referida variante funcional tem 1 substituição individual de aminoácidos, tal como 2 substituições individuais de aminoácidos, por exemplo, 3 substituições individuais de aminoácidos, tais como 4 substituições individuais de aminoácidos em qualquer resíduo de aminoácido de SEQ ID NO: XX.

9. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado pelo** fato de que a referida variante funcional tem 1 a 2 substituições de aminoácidos individuais, tais como 2 a 3 substituições de aminoácidos individuais, tais como 3 a 4 substituições de aminoácidos individuais, tais como 4 a 5 substituições individuais de aminoácidos, tais como 5 a 6 substituições individuais de aminoácidos, tais como 6 a 7 substituições individuais de aminoácidos, tais como 7 a 8 substituições individuais de aminoácidos em qualquer resíduo de aminoácido de SEQ ID NO: XX.

10. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado pelo** fato de que a referida variante funcional tem 1 substituição individual de aminoácidos, tal como 2 substituições individuais de aminoácidos, por exemplo 3 substituições individuais de

aminoácidos, tais como 4 substituições individuais de aminoácidos em qualquer resíduo de aminoácido de SEQ ID NO: XX, em que as referidas substituições são substituições conservativas de aminoácidos.

11. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado pelo** fato de que X_1 e X_2 são omitidos.

12. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado pelo** fato de que X_1, X_2 e o resíduo de aminoácido na posição 5 são omitidos.

13. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado pelo** fato de que a referida variante tem 1 a 7 substituições individuais de aminoácidos, tais como 1 substituições individuais de aminoácidos, tais como 2 substituições individuais de aminoácidos, tais como 3 substituições individuais de aminoácidos, tal como 4 substituições individuais de aminoácidos, tais como 5 substituições individuais de aminoácidos, tais como 6 substituições individuais de aminoácidos, tais como 7 substituições individuais de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 3 a 30 da SEQ ID NO: XX.

14. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado pelo** fato de que a referida variante funcional tem 1 a 2 substituições individuais de aminoácidos, tais como 2 a 3 substituições individuais de aminoácidos, tais como 3 a 4 substituições individuais de aminoácidos, tais como 4 a 5 substituições individuais de aminoácidos, tais como 5 a 6 substituições

individuais de aminoácidos, tais como 6 a 7 substituições individuais de aminoácidos, tais como 7 a 8 substituições individuais de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 3 a 30 de SEQ ID NÃO: XX.

15. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado pelo** fato de que a referida variante funcional tem 1 a 2 substituições individuais de aminoácidos, tais como 2 a 3 substituições individuais de aminoácidos, tais como 3 a 4 substituições individuais de aminoácidos, tais como 4 a 5 substituições individuais de aminoácidos, tais como 5 a 6 substituições individuais de aminoácidos, tais como 6 a 7 substituições individuais de aminoácidos, tais como 7 a 8 substituições individuais de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 3, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 28, 29 e 30 da SEQ ID NO: XX.

16. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado pelo** fato de que a referida variante funcional tem 1 a 2 substituições individuais de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 4 a 10 de SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1-X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(3-30)X_1, SEQ ID NO: GIP(3-30), SEQ ID NO: GIP(4-30)X_2, SEQ ID NO: GIP(4-30), SEQ ID NO: GIP(5-30), SEQ ID NO: GIP(6-30).

17. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado pelo** fato de que a referida variante funcional tem 1 a 2, tal como 1 a 3, tal como 2 a 3 substituições individuais de aminoácidos em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 19 a 27 de SEQ ID

NO: XX.

18. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado pelo** fato de que pelo menos um resíduo de aminoácido do análogo de peptídeo GIP da SEQ ID NO: XX é substituído por E, tal como em que pelo menos um resíduo de aminoácido em qualquer um das posições 9, 15, 21 e 24 da SEQ ID NO: XX é substituído por E.

19. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, **caracterizado pelo** fato de que X_1 é um resíduo de aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em ácido E, S, G, V, 2-aminoácidoisobutírico (Aib), P, D, ácido γ-glutâmico (γGlu), ácido D-γ-glutâmico (D-γGlu), ácido β-glutâmico (βGlu), piroE (ácido piroglutâmico), ácido glutárico.

20. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 19, **caracterizado pelo** fato de que X_1 é E.

21. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 20, **caracterizado pelo** fato de que X_2 é um resíduo de aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em G, E, T, K e Orn.

22. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, **caracterizado pelo** fato de que o D na posição 9 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído por um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em E e T.

23. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 22, **caracterizado pelo** fato de que o S na posição 11 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído com um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em A, K e Orn.

24. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 23, **caracterizado pelo** fato de que o I na posição 12 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído com um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em K, Orn e ácido 2-aminoisobutírico (Aib).

25. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 24, **caracterizado pelo** fato de que A na posição 13 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional desta, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído com ácido 2-aminoisobutírico (Aib).

26. Análogo do peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 25, **caracterizado pelo** fato de que o M na posição 14 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído com um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em L, Norleucina (Nle), E, S, K e Orn.

27. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 26, **caracterizado pelo** fato de que o M na posição 14 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por um resíduo de aminoácido selecionado a partir do grupo que consiste em L, Norleucina (Nle) e K.

28. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, **caracterizado pelo** fato de que o D na posição 15 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído por E.

29. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, **caracterizado pelo** fato de que o K na posição 16 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído por R.

30. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, **caracterizado pelo** fato de que o I na posição 17 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído com um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em K ou Orn.

31. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, **caracterizado pelo** fato de que o H na posição 18 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como

uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído com um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em K e Orn.

32. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, **caracterizado pelo** fato de que o Q na posição 20 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído por um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em K e Orn.

33. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, **caracterizado pelo** fato de que D na posição 21 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional desta, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído por E.

34. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, **caracterizado pelo** fato de que o N na posição 24 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído por um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em Q e E.

35. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, **caracterizado pelo** fato de que o N na posição 24 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído por E.

36. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 35, **caracterizado pelo** fato de que A na posição 28 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional desta, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído por E.

37. Análogo do peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, **caracterizado pelo** fato de que o Q na posição 29 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído por G.

38. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 37, **caracterizado pelo** fato de que o K na posição 30 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer aminoácido, tal como uma substituição conservativa de aminoácido, tal como substituído com um resíduo de aminoácido selecionado do grupo que consiste em R, A e G.

39. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 38, **caracterizado pelo** fato de que o referido análogo de peptídeo GIP compreende pelo menos uma substituição para K e uma substituição para E ou Aib em qualquer um dos resíduos de aminoácidos 3 a 30 de SEQ ID NO: XX.

40. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o referido peptídeo consiste em SEQ ID NO: (GIP3-30 X_1-X_2):

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – X_2 – T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

41. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o referido peptídeo consiste em SEQ ID NO: (GIP3-30 X_2):

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – X_2 – T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

42. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o referido peptídeo consiste em SEQ ID NO: (GIP3-30 X_1):

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_1 – G – T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

43. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido peptídeo consiste em SEQ ID NO: (GIP3-30):

3 – 4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

E – G – T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

44. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o referido peptídeo consiste em SEQ ID NO: (GIP4-30 X_2):

4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

X_2 – T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

45. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o referido peptídeo consiste em SEQ ID NO: (GIP4–30):

4 – 5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

G – T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

46. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o referido peptídeo consiste em SEQ ID NO: (GIP5–30):

5 – 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

T – F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

47. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o referido peptídeo consiste em SEQ ID NO: (GIP6–30):

6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17

F – I – S – D – Y – S – I – A – M – D – K – I

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

H – Q – Q – D – F – V – N – W – L – L – A – Q – K – Z.

48. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 47, **caracterizado pelo** fato de que Z consiste em um ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos de GIP (31–42) (SEQ ID NO: Z).

49. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 48, **caracterizado pelo** fato de que Z consiste em um ou mais resíduos de aminoácidos consecutivos de Exendina-4 (SEQ ID NO: E).

50. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 49, **caracterizado pelo** fato de que Z consiste em um ou mais resíduos de aminoácido consecutivos do terminal C de Exendina-4 (30-39) (PSSGAPPPS; SEQ ID NO: CE31-39).

51. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50, **caracterizado pelo** fato de que Z consiste em um ou mais resíduos de aminoácido consecutivos do terminal C de Exendina-4 (29-39) (GPSSGAPPPS; SEQ ID NO: CE30-39).

52. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 51, **caracterizado pelo** fato de que Z compreende pelo menos um G ou um P.

53. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 52, **caracterizado pelo** fato de que Z compreende pelo menos dois P.

54. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 53, **caracterizado pelo** fato de que Z é um peptídeo selecionado do grupo que consiste em

- uma glicina ou uma prolina,

- GP, GPS, GPSS, GPSSG, GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP and GPSSGAPPPS,

- PS, PSS, PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP and PSSGAPPPS,

- GK, GKK, GKKN, GKKND, GKKNDW, GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW,

GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ,

– GPSSGA, GPSSGAP, GPSSGAPP, GPSSGAPPP, GPSSGAPPPS, GKKNDW, GKKKDW, GKKNDK GRKNDW, GKRNDW, GRRNDW, GKKNDWK, GKKNDWKH, GKKNDWKHN, GKKNDWKHNI, GKKNDWKHNIT e GKKNDWKHNITQ, ou uma variante deste, compreendendo 1 ou 2 substituições individuais de aminoácido em qualquer um de os resíduos de aminoácidos, ou

– PSSG, PSSGA, PSSGAP, PSSGAPP, PSSGAPPP e PSSGAPPPS,

ou uma variante do mesmo compreendendo 1 ou 2 substituições de aminoácidos individuais em qualquer um dos resíduos de aminoácidos.

55. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 54, **caracterizado pelo** fato de que uma molécula de ácido graxo não está ligada ao resíduo de aminoácido na posição 3 da SEQ ID NO: XX ou uma variante desta.

56. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 55, **caracterizado pelo** fato de que uma molécula de ácido graxo não está ligada ao grupo amino N-terminal do resíduo de aminoácido na posição 3 da SEQ ID NO: (GIP3-30 X_1-X_2), SEQ ID NO: (GIP3-30 X_1) ou SEQ ID NO: (GIP3-30 X_2).

57. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 56, **caracterizado pelo** fato de que uma molécula de ácido graxo não está ligada ao grupo amino N-terminal do resíduo de aminoácido na posição 4 da SEQ ID NO: (GIP4-30 X_2) ou SEQ ID NO: (GIP4-30).

58. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma

das reivindicações 1 a 57, **caracterizado pelo** fato de que uma molécula de ácido graxo não está ligada ao grupo amino N-terminal do resíduo de aminoácido na posição 5 da SEQ ID NO: (GIP5-30).

59. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 58, **caracterizado pelo** fato de que uma molécula de ácido graxo não está ligada a um resíduo de aminoácido de Z.

60. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 59, **caracterizado pelo** fato de que o análogo de peptídeo GIP tem um terminal-N livre.

61. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 60, **caracterizado pelo** fato de que uma ou mais moléculas de ácido graxo estão ligadas à cadeia lateral de um resíduo de aminoácido na posição 6, posição 7, posição 8, posição 9, posição 10 , posição 11, posição 12, posição 13, posição 14, posição 15, posição 16, posição 17, posição 18, posição 19, posição 20, posição 21, posição 22, posição 23, posição 24, posição 25, posição 26, posição 27, posição 28 ou posição 29 do referido análogo de peptídeo GIP, tal como SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional desta.

62. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 61, **caracterizado pelo** fato de que a referida pelo menos uma molécula de ácido graxo está ligada a um ou mais resíduos de aminoácidos na região média de SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional desta; tal como ligado a um ou mais resíduos de aminoácidos em qualquer uma das posições 11 a 21 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional desta.

63. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 62, **caracterizado pelo** fato de que a referida pelo menos uma molécula de ácido graxo está ligada a um ou mais resíduos de aminoácidos em qualquer uma das posições 11, 12, 17 e 18 de SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo.

64. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 63, **caracterizado pelo** fato de que uma molécula de ácido graxo está ligada ao grupo épsilon-amino de um resíduo K ou Orn do referido análogo de peptídeo GIP, tal como SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional desta compreendendo pelo menos um resíduo K ou Orn.

65. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 64, **caracterizado pelo** fato de que uma molécula de ácido graxo está ligada ao grupo amino da cadeia lateral do resíduo de aminoácido na posição 18 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante desta, em que H na posição 18 foi substituído por K ou Orn na SEQ ID NO: XX.

66. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 65, **caracterizado pelo** fato de que uma molécula de ácido graxo está ligada ao grupo amino da cadeia lateral do resíduo de aminoácido na posição 11 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante desta, em que S na posição 11 foi substituído por K ou Orn na SEQ ID NO: XX.

67. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 66, **caracterizado pelo** fato de que uma molécula de ácido graxo está ligada ao grupo amino da cadeia lateral do resíduo de aminoácido na posição 12 da SEQ

ID NO: XX, ou uma variante desta, em que I na posição 12 foi substituído por K ou Orn na SEQ ID NO: XX.

68. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 67, **caracterizado pelo** fato de que o K na posição 30 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional do mesmo, é substituído por qualquer resíduo de aminoácido e uma molécula de ácido graxo é ligada a um resíduo de aminoácido em uma posição diferente da posição 30 da SEQ ID NO: XX, ou uma variante funcional desta.

69. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 68, **caracterizado pelo** fato de que o referido análogo de peptídeo GIP tem uma sequência de aminoácidos selecionada a partir do grupo que consiste em:
EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-Z; SEQ ID NO:; GIP(3-30),

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO:; GIP(3-30) [H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3S ;H18K],

SGTFISDYSIAMDRIKQQDFVNWLLAQR – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3S;K16R;H18K;K30R],

EGTFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [S11K],

EGTFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [I12K],

EGTFISDYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [Q20K],

EGTFISDYSIAMDKIHQQDFVKWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [N24K],

EGTFISDYSIAMDKKHQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [I17K],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K;K30G],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAGG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K;Q29G;K30G],

EGTFISEYSIAMEKIKQQEFVQWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;D15E;H18K;D21E;N24Q],

EGTFISEYSIAMEKIKQQDFVQWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;D15E;H18K;N24Q],

EGTFISEYSAibANleEKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E],

EGTFISEYSIAibMEKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K;N24E],

EGTFISDYSIALDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K],

EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K],

EGTFISDYSIAEDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14E;H18K],

EGTFISDYSIAKDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14K;H18K],

EGTFISDYSIASDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14S;H18K],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVEWLLAQA – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K;N24E;K30A],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLEQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [H18K;A28E],

VGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3V;H18K],

AibGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3Aib;H18K],

PGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3P;H18K],

VETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3V;G4E;H18K],

AibETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3Aib;G4E;H18K],

GETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3G;G4E;H18K],

PETFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3P;G4E;H18K],

DTTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3D;G4T;H18K],

GETFISDYAIALDKIKQQDFVEWLLAQG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3G;G4E;S11A;M14L;H18K;N24E;K30G],

GETFISTYSIALDKIKQQDFVEWLLAQG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3G;G4E;D9T;M14L;H18K;N24E],

EGTFISTYKIALDKIHQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9T;S11K; M14L;N24E],

EGTFISDYSIAibMDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO; GIP(3-30) [A13Aib;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibLDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [A13Aib;M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAibNleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSIALDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K;N24E],

EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K;N24E],

EGTFISDYSIAKDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14K;H18K;N24E],

EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVNWLLAGG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K;Q29G;K30G],

EGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAGG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K;N24E;Q29G;K30G],

EGTFISEYSIAibLEKIKQQEFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIAibNleEKIKQQEFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

yGluGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3yGlu;H18K],

βGluGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3βGlu;H18K],

XGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3Glutaric acid(X);H18K],

EGTFISDYSIALDKIKQQDFVEWLLAGG – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K;N24E;Q29G;K30G],

EGTFISEYSIALEKIKQQEFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],

EGTFISEYSIANleEKIKQQEFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E],

yGluGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3yGlu(L-isomer);M14Nle;H18K;N24E],

yGluGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3yGlu(D-isomer);M14Nle;H18K;N24E],

βGluGTFISDYSIANleDKIKQQDFVEWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3βGlu;M14Nle;H18K;N24E],

XGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [E3Glutaric acid(X);M14Nle;H18K;N24E],

βGluGTFISDYSIAibNleDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: GIP(3-30) [E3βGlu; A13Aib; M14Nle; H18K],

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K;A28E],

EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14Nle;H18K;A28E],

EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**EGG** – Z; SEQ ID NO: ; GIP(3-30) [M14L;H18K;A28E;Q29G;K30G],

TFISDYSIAMDKIHQQDFVNWLLAQK-Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30)

TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQK-Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [S11K],

TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK-Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30)

[H18K],

TFISDYKIAMDRIHQQDFVNWLLAQR – Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [S11K;K16R;K30R],

TFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [I12K],

TFISDYSIAMDKIHQKDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [Q20K],

TFISDYSIAMDKIHQQDFVKWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(5-30) [N24K], and

FISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQK – Z; SEQ ID NO: ; GIP(6-30) [H18K],

70. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 69, **caracterizado pelo** fato de que o referido peptídeo é C-terminalmente amidado(-NH_2) ou C-terminalmente carboxilado C(-COOH).

71. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 70, **caracterizado pelo** fato de que o referido peptídeo é C-terminalmente carboxilado (-COOH).

72. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 71, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo é um ácido graxo de cadeia linear.

73. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 72, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo é um ácido graxo ramificado.

74. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 73, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo é uma molécula de ácido

graxo monoacil, compreendendo um ácido graxo.

75. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 74, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo é uma molécula de ácido graxo diacil.

76. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 75, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo compreende um grupo acil da fórmula $CH_3(CH_2)_nCO-$, em que n é um número inteiro de 4 a 24.

77. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 76, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo compreende um ou mais grupos acil selecionados do grupo que consiste em $CH_3(CH_2)_6CO-$, $CH_3(CH_2)_8CO-$, $CH_3(CH_2)_{10}CO-$, $CH_3(CH_2)_{12}CO-$, $CH_3(CH_2)_{14}CO-$, $CH_3(CH_2)_{16}CO-$, $CH_3(CH_2)_{18}CO-$, $CH_3(CH_2)_{20}CO-$ e $CH_3(CH_2)_{22}CO-$.

78. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 77, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo compreende um grupo acil selecionado a partir do grupo que consiste em $CH_3(CH_2)_{10}CO-$ (lauryl, C12), $CH_3(CH_2)_{12}CO-$ (miristoil, C14), $CH_3(CH_2)_{14}CO-$ (palmitoyl, C16), $CH_3(CH_2)_{16}CO-$ (stearyl, C18), $CH_3(CH_2)_{18}CO-$ (arachidil, C20) e $CH_3(CH_2)_{20}CO-$ (behenil, C22).

79. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 78, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo compreende dois grupos acil selecionados individualmente a partir do grupo que consiste em $HOOC-CH_3(CH_2)_{10}CO-$ (dodecanoil, C12), $HOOC-CH_3(CH_2)_{12}CO-$ (1-tetradecanoil, C14), $HOOC-CH_3(CH_2)_{14}CO-$ (hexadecanoil, C16), $HOOC-CH_3(CH_2)_{15}CO-$ (15-carboxi-pentadecanoil, C17),

HOOC-$CH_3(CH_2)_{16}CO$- (octadecanoil, C18), HOOC-$CH_3(CH_2)_{17}CO$- (17-carboxi-heptadecanoil, C19), HOOC-$CH_3(CH_2)_{18}CO$- (eicosanoil, C20), HOOC-$CH_3(CH_2)_{19}CO$- (19-carboxi-nonadecanoil, C21) e HOOC-$CH_3(CH_2)_{20}CO$- (behenil, C22).

80. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 79, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo compreende um grupo acil da fórmula $COOH(CH_2)_nCO$- (ácido dicarboxílico), em que n é um número inteiro de 4 a 24.

81. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 80, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo compreende um grupo acil selecionado a partir do grupo que consiste em $COOH(CH_2)_{14}CO$-, $COOH(CH_2)_{16}CO$-, $COOH(CH_2)_{18}CO$- e $COOH(CH_2)_{20}CO$.

82. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 81, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo compreende ou consiste em $COOH(CH_2)_{14}CO$-.

83. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 82, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo compreende ou consiste em $COOH(CH_2)_{16}CO$-.

84. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 83, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo compreende ou consiste em $COOH(CH_2)_{18}CO$-.

85. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 84, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo está ligada ao grupo amino

épsilon da cadeia lateral de um resíduo de aminoácido do referido análogo de peptídeo GIP diretamente.

86. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 85, **caracterizado pelo** fato de que a referida molécula de ácido graxo está ligada a um resíduo de aminoácido por meio de um ligante.

87. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 86, **caracterizado pelo** fato de que a molécula de ácido graxo está ligada a um resíduo de aminoácido por meio de um ligante de tal forma que um grupo carboxila da molécula de ácido graxo forma uma ligação amida com um grupo amino do ligante.

88. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 87, **caracterizado pelo** fato de que o referido ligante compreende uma ou mais porções selecionadas individualmente a partir do grupo que consiste em:

a. um ou mais α,ω-aminoácidos,

b. um ou mais aminoácidos selecionados do grupo que consiste em ácido succínico, Lys, Glu, Asp,

c. 4-Abu,

d. ácido γ-aminobutúrico

e. um dipeptídeo, tal como um dipeptídeo em que o resíduo de aminoácido C-terminal é Lys, His ou Trp, de preferência Lys, e em que o resíduo de aminoácido N-terminal é selecionado a partir do grupo que compreende Ala, Arg, Asp, Asn, Gly, Glu, Gln, Ile, Leu, Val, Phe e Pro, como Gly-Lys,

f. um ou mais dentre γ-aminobutanoil (ácido γ-aminobutírico), γ-glutamil (ácido γ-glutâmico), β-asparagil,

β-alanil e glicil, e

g. ácido γ-glutâmico - [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico] n (γGlu-$AEEAc_n$), em que n é um número inteiro entre 1 e 50, tal como um número inteiro entre 1 - 2, 2 - 3, 3 - 4, 4 - 5, 5 - 6, 6 - 7, 7 - 8, 8 - 9, 9 - 10, 10 - 11, 11 - 12, 12 - 13, 13 - 14, 14 - 15, 15 - 20, 20 - 25, 25 - 30, 30 - 35, 35 - 40, 40 - 45, 45 - 50.

89. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 88, **caracterizado pelo** fato de que o referido ligante compreende uma ou mais frações selecionadas individualmente a partir do grupo que consiste em:

a. α-aminoácido, γ-aminoácido ou ω-aminoácido,

b. um ou mais aminoácidos selecionados do grupo que consiste em ácido succínico, Lys, Glu, Asp,

c. um ou mais de γ-aminobutanoil (ácido γ-aminobutírico), γ-Glu (ácido γ-glutâmico), β-Asp (β-asparagil), β-Ala (β-alanil) e Gly, e

d. [Ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico]$_n$($AEEAc_n$), em que n é um número inteiro entre 1 e 50, tal como um número inteiro entre 1-4, 1-3 ou 1-2.

90. Peptídeo GIP análogo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 89, **caracterizado pelo** fato de que o referido ligante compreende um γ-Glu, um ou mais ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico (AEEAc) ou combinações dos mesmos.

91. Peptídeo GIP análogo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 90, **caracterizado pelo** fato de que o referido ligante compreende ou consiste em um γ-Glu.

92. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 91, **caracterizado pelo** fato de que o

referido ligante compreende ou consiste em um [ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanóico]$_n$(AEEAc)$_n$, em que n é um número inteiro entre 1 e 50, tal como um número inteiro entre 1 – 2, 2 – 3, 3 – 4, 4 – 5, 5 – 6, 6 – 7, 7 – 8, 8 – 9, 9 – 10, 10 – 11, 11-12, 12 -13, 13 – 14, 14 – 15, 15 – 20, 20 – 25, 25 – 30, 30 – 35, 35 – 40, 40 – 45, 45 – 50, de preferência, em que n é 1, 2 ou 3.

93. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 92, **caracterizado pelo** fato de que o referido ligante compreende ou consiste em um γ-Glu e um AEEAc, como um γ-Glu e dois AEEAc, por exemplo, um γ-Glu e três AEEAc.

94. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 93, **caracterizado pelo** fato de que a molécula de ácido graxo está ligada a um resíduo de aminoácido por meio de um ligante, e, em que a combinação de ligante e ácido graxo é selecionada a partir do grupo que consiste em:

i. Hexadecanoil-γ-Glu-
ii. Hexadecanoil-γ-Glu-γ-Glu-
iii. Hexadecanoil-γ-Glu-AEEAc-
iv. Hexadecanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-
v. Hexadecanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-
vi. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-
vii. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-γ-Glu-
viii. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-
ix. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-
x. [15-carboxi-pentadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc- AEEAc-

xi. Octadecanoil-γ-Glu-
xii. Octadecanoil-γ-Glu-γ-Glu-
xiii. Octadecanoil-γ-Glu-AEEAc-
xiv. Octadecanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-
xv. Octadecanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-
xvi. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-
xvii. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-γ-Glu-
xviii. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-
xix. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-
xx. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc- AEEAc-
xxi. Eicosanoil-γ-Glu-
xxii. Eicosanoil-γ-Glu-γ-Glu-
xxiii. Eicosanoil-γ-Glu-AEEAc-
xxiv. Eicosanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-
xxv. Eicosanoil-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-
xxvi. [19-carboxi-nonadecanoil]-γ-Glu-
xxvii. [19-carboxi-nonadecanoil]-γ-Glu-γ-Glu-
xxviii. [19-carboxi-nonadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-
xxix. [19-carboxi-nonadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-
xxx. [19-carboxi-nonadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-AEEAc-

95. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 94, **caracterizado pelo** fato de que a molécula de ácido graxo está ligada a um resíduo de aminoácido por meio de um ligante, e, em que a combinação de ligante e ácido graxo é selecionada a partir do grupo que consiste em:

eu. [15-Carboxi pentadecanoil-γGlu
ii. [17-carboxi-heptadecanoil]-γ-Glu-AEEAc-AEEAc-, e

iii. [17-carboxi-heptadecanoil] -yGlu-yGlu

96. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 95, selecionado do grupo que consiste em:

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-3xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-3xAEEAc+y-glu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C18/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-yGlu-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K],

EGTFISDYSIAMDKIKQQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-C16-diacid/K18; SEQ

ID NO: GIP(3-30)+Cex [H18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexH18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexH18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C18-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexH18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C18-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexH18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K), EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPP- C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(9) [CexH18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPP- C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex8) [H18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAP- C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex7) [H18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGA- C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex6) [H18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSG- C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex5) [H18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSS- C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex4) [H18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPS- C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex3) [H18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGP- C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(Cex2) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKG-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-31) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGK-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-32) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKK-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-33) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKN-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-34) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKND-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-35) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-36) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWK-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-37) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKH-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-38) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHN-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-39) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNI-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-40) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNIT-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-41) [H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-42) [H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-3xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;H18K],

SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-3xAEEAc+y-glu-C18-

diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;H18K],
SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [E3S;H18K],
SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;H18K],
SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C18-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;H18K],
SGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C18-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;H18K],
SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-2xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;K16R;H18K;K30R],
SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-3xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;K16R;H18K;K30R],
SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-3xAEEAc+y-glu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: GIP(3-36) [E3S;K16R;H18K;K30R],
SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [E3S;K16R;H18K;K30R],
SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C18-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;K16R;H18K;K30R],
SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C16-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;K16R;H18K;K30R],
SGTFISDYSIAMD**R**I**K**QQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C18-diacid/K18: SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex [CexE3S;K16R;H18K;K30R],
EGTFISDYKIAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu- C18-diacid/K11; SEQ ID NO: GIP(3-36) [S11K],
EGTFISDYSKAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu- C18-

diacid/K12; SEQ ID NO: GIP(3-36) [I12K], EGTFISDYSIAMDKIHQ**K**DFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K20; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexQ20K], EGTFISDYSIAMDK**K**HQQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K17; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexI17K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQ**G**PSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K;K30G], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLA**GG**PSSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K;Q29G;K30G], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLA**GG**PSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu- C18-diacid; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexH18K;Q29G;K30G], EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQ**E**FV**Q**WLLAQKPSSGAPPPS- C16-diacid; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [CexD9E;D15E;H18K;D21E;N24Q], EGTFIS**E**YSIAM**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS- C16-diacid; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;D15E;H18K;N24E], EGTFIS**E**YS**Aib**A**NleE**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;I12Aib;M14Nle;D15E;H18K;N24E], EGTFIS**E**YSI**Aib**M**E**KI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;D15E;H18K;N24E], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K;N24E], EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K], EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K], EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle;H18K],

EGTFISDYSIA**E**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14E;H18K],

EGTFISDYSIA**K**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14K;H18K],

EGTFISDYSIA**K**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14K;H18K],

EGTFISDYSIA**S**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14S;H18K],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFV**E**WLLAQ**A**PSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K;N24E;K30A],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWL**E**AQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K;L27E],

EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLL**E**QKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [H18K;A28E],

VGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3V;H18K],

AibGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Aib;H18K],

PGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3P;H18K],

VETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3V;G4E;H18K],

AibETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Aib;G4E;H18K],

GETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3G;G4E;H18K],

PETFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3P;G4E;H18K],

DTTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ

ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3D;G4T;H18K], **GE**TFISDY**A**IA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQ**G**PSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: (GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3G;G4E;S11A;M14L;H18K;N24E;K30G], **GE**TFIS**T**YSIA**L**DKI**K**QQDFVEWLLAQ**K**PSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3G;G4E;D9T;M14L;H18K;N24E], EGTFIS**T**Y**K**IA**L**DKIHQQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS- yGlu-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9T;S11K; M14L;N24E], **GE**TFISDY**A**IA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQ**G(NH2)**PSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3G; G4E; S11A; M14L;H18K;N24E;K30G], EGTFISDYSI**Aib**MDKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;H18K;N24E], EGTFISDYSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14L;H18K;N24E], EGTFISDYSI**AibL**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14L;H18K;N24E], EGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E], EGTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [A13Aib;M14Nle;H18K;N24E], EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K;N24E], EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K;N24E], EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ

ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle;H18K;N24E], EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle;H18K;N24E], EGTFISDYSIA**K**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14K;H18K;N24E], EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLLA**GG**PSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle;H18K;Q29G;K30G], EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLA**GG**PSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14Nle;H18K;N24E;Q29G;K30G], EGTFIS**E**YSI**AibLE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: 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-diacid/18K; SEQ ID NO: 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-diacid/18K; SEQ ID NO: 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-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;A13Aib;M14Nle;D15E;H18K;D21E;N24E], **yGlu**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3yGlu;H18K],**βGlu**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu;H18K], **X**GTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Glutaric acid(X);H18K], EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFV**E**WLLA**GG**PSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-

diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [M14L;H18K;N24E;Q29G;K30G], EGTFIS**E**YSIA**LE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;M14L;D15E;H18K;D21E;N24E],EGTFIS**E**YSIA**NleE**KI**K**QQ**E**FV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [D9E;M14Nle;D15E;H18K;D21EN24E], **yGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3yGlu(L-isomer);M14Nle;H18K;N24E], **yGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3yGlu(D-isomer);M14Nle;H18K;N24E], **βGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu;M14Nle;H18K;N24E], **βGlu**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu;M14Nle;H18K;N24E], **X**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Glutaric acid(X);M14Nle;H18K;N24E], **X**GTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFV**E**WLLAQKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3Glutaric acid(X);M14Nle;H18K;N24E], **βGlu**GTFISDYSI**AibNle**DKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-C16-diacid/18K; SEQ ID NO: GIP(3-30)+Cex(31-39) [E3βGlu;A13Aib;M14Nle;H18K], EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQ**P**SSGAPPPS(NH_2)-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: ; GIP(3-30)+Cex(32-39)

[H18K;Q29G;K30P]),
EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: ; GIP(3-30)Cex(31-39) [M14L;H18K;A28E],
EGTFISDYSIA**Nle**DKI**K**QQDFVNWLL**E**QKPSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu- C18-diacid/K18; SEQ ID NO: ; GIP(3-30)Cex(31-39) [M14Nle;H18K;A28E], and
EGTFISDYSIA**L**DKI**K**QQDFVNWLL**EGG**PSSGAPPPS-2xAEEAc+yGlu-C18-diacid/K18; SEQ ID NO: ; GIP(3-30)Cex(31-39) [M14L;H18K;A28E; Q29G;K30G],
EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQK(NH2)PSSGAPPPS C16-diacid/18K; GIP(3-30+CEX31-39 [H18K],
EGTFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLL**EGG**PSSGAPPPS- C16-diacid/K18; GIP(3-30)+Cex(31-39)
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKK-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-33 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-36 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu- C18-diacid/K11, SEQ ID NO: (5-36 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW(NH_2)-2xAEEAc+yGlu- C18-diacid/K11, SEQ ID NO: (5-36 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu-C18 /K11, SEQ ID NO: (5-36 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW- yGlu-yGlu-C18 /K11, SEQ ID NO: (5-36 S11K),
TFISDYS**K**AMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+yGlu-C18diacid/K12 SEQ ID NO: (5-36 I12K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHN-y-glu- C16diacid/K11

SEQ ID NO: (5-39 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNITQ-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-42 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKG-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-31 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGK-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-32 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKN-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-34 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKND-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-35 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWK-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-37 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKH-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-38 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNI-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-40 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKGKKNDWKHNIT-y-glu- C16diacid/K11 SEQ ID NO: (5-41 S11K),
TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQK PSSGAPPPS(NH_2)-2xPEG+yGlu- C18-diacid/K11; SEQ ID NO: (5-30+Cex31-39 S11K),
TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-3xAEEAc+y-glu-C16diacid/K11; SEQ ID NO: (5-36 S11K K16R K30R K32R K33R),
TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**G**RR**NDW-3xAEEAc+y-glu-C18diacid/K11; SEQ ID NO: (5-36 S11K K16R K30R K32R K33R),
TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C16diacid/K11; SEQ ID NO: (5-30+Cex S11K K16R K30R),
TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C16diacid/K11; SEQ ID NO: (5-30+Cex S11K K16R K30R),

TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-2xAEEAc+y-glu-C18diacid/K11; SEQ ID NO: (5-30+Cex S11K K16R K30R), TFISDY**K**IAMD**R**IHQQDFVNWLLAQ**R**GPSSGAPPPS-3xAEEAc+y-glu-C18diacid/K11; SEQ ID NO: (5-30+Cex S11K K16R K30R), TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C18diacid/K18; SEQ ID NO: (5-36 H18K), TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2)- 2xPEG+yGlu- C18-diacid/K18; SEQ ID NO: (5-30+Cex31-39 H18K), TFISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS-yGlu- C16-diacid/K18; SEQ ID NO: (5-30+Cex31-39 H18K), TFISDYSIAMDKIHQ**K**DFVNWLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C18diacid/K20; SEQ ID NO: (5-36 Q20K), TFISDYSIAMDKIHQ**K**DFVNWLLAQKGKKNDW(NH_2)-2xAEEAc+y-glu-C18diacid/K20; SEQ ID NO: (5-36 Q20K), TFISDYSIAMDKIHQQDFV**K**WLLAQKGKKNDW-2xAEEAc+y-glu-C18diacid/K24; SEQ ID NO: (5-36 N24K), TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAGGPSSGAPPPS(NH_2)-2xPEG+yGlu- C18-diacid/K11; SEQ ID NO: GIP(5-30)+Cex(31-39) [S11K;Q29G;K30G], TFISDY**K**IAMDKIHQQDFVNWLLAQKPSSGAPPPS(NH_2) 2xPEG+yGlu- C18-diacid/K11 AT632, FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKK-C16diacid/K18; SEQ ID NO: (6-33 H18K), FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDW-C16diacid/K18; SEQ ID NO: (6-36 H18K), e FISDYSIAMDKI**K**QQDFVNWLLAQKGKKNDWKHN-C16diacid/K18; SEQ ID NO: (6-39 H18K).

97. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 96, **caracterizado pelo** fato de que é

para uso em um método de inibição ou redução de um ou mais de i) secreção de glucagon induzida por GIP, ii) secreção de insulina induzida por GIP, iii) secreção de somatostatina induzida por GIP, iv) captação de glicose induzida por GIP, v) síntese de ácidos graxos induzida por GIP e / ou incorporação de ácidos graxos, vi) expressão ou atividade elevada ou aumentada de um GIPR, vii) liberação de GIP pós-prandial, viii) níveis séricos de gordura livre ácidos e / ou triglicerídeos, ix) aumento do apetite induzido por GIP, x) redução induzida por GIP no gasto de energia, xi) aumento induzido por GIP na absorção de nutrientes do intestino, xii) diminuição induzida por GIP no supressor de apetite de GLP-1 efeito, xiii) resistência à leptina induzida por GIP.

98. Análogo de peptídeo GIP, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 97, **caracterizado pelo** fato de que é para uso em um método de tratamento de uma condição selecionada a partir do grupo que consiste em síndrome metabólica, obesidade, pré-diabetes, diabetes tipo I, diabetes tipo 2, resistência à insulina, jejum elevado glicose, hiperglicemia, níveis elevados de triglicerídeos séricos em jejum, níveis baixos de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), níveis de lipoproteína de alta densidade baixa (HDL), dislipidemia, aumento / diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL), níveis elevados de colesterol, anormais deposição de lipídios, uma doença cardiovascular, pressão arterial elevada e aterosclerose.

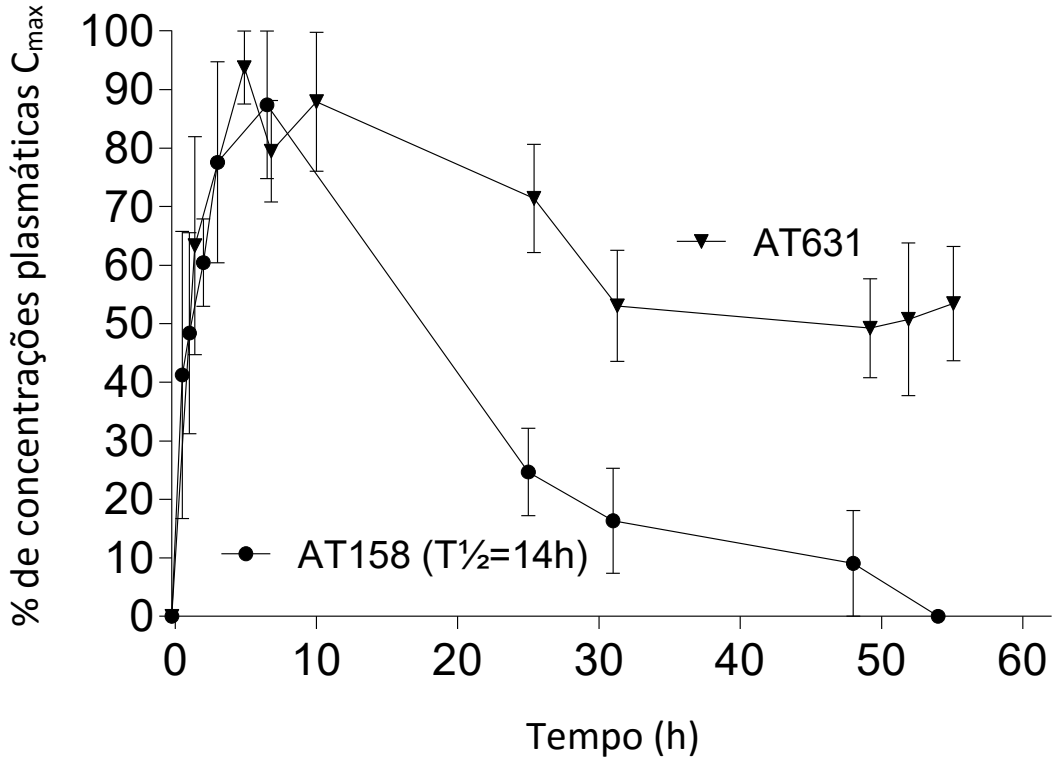

% de concentrações plasmáticas C_{max}
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
50
60
Tempo (h)
AT631
AT158 (T½=14h)

FIG. 1

RESUMO

ANÁLOGOS DE PEPTÍDEOS GIP MODIFICADOS

São divulgados análogos de peptídeos derivados de peptídeos insulinotrópicos dependentes de glicose (GIP) que são antagonistas do receptor de GIP. Estes análogos de peptídeo GIP são modificados por compreender uma ou mais substituições de aminoácidos individuais e são ácidos graxos conjugados com / sem um ligante, de modo a ter atividade antagonística melhorada e perfil farmacocinético melhorado.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: PN009037- LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS.txt
- Data de Geração do Código: 28/05/2021
- Hora de Geração do Código: 16:10:15
- Código de Controle:
    - Campo 1: F818F5EE8F6E443D
    - Campo 2: 2BB42F4ACEF4D183