

AGONISTA TRIPLE DE RECEPTORES DE GLUCAGÓN/GLP-1/GIP

[Campo Técnico]

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

[Técnica Anterior]

La obesidad y la diabetes que incluye diabetes tipo 2 son enfermedades
10 metabólicas representativas que se producen en la sociedad moderna. Estas
enfermedades son consideradas factores que amenazan la salud en el mundo
y los costos económicos acompañantes debido a la incidencia de estas
enfermedades están creciendo con rapidez en la actualidad.

El péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1, por su sigla en inglés) y el
15 polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP, por su sigla en inglés)
son hormonas gastrointestinales representativas y hormonas neuronales y son
materiales implicados en el control de los niveles de glucosa en sangre de
acuerdo con la ingesta de alimentos. El glucagón es una hormona peptídica
secretada por el páncreas y está involucrada en el control de los niveles de
20 glucosa en sangre junto con los dos materiales descritos con anterioridad.

El GLP-1 es una hormona secretada por el intestino delgado estimulada
por la ingesta de alimentos. El GLP-1 promueve la secreción de insulina en el
páncreas de una manera dependiente de la glucosa en sangre e inhibe la
secreción de glucagón, lo que de este modo ayuda a la acción de reducción de
25 los niveles de glucosa en sangre. Además, el GLP-1 tiene las funciones de

retardar la acción digestiva en el tracto gastrointestinal, al actuar como un factor de saciedad y reducir la cantidad de ingesta de alimentos por medio del retardo del tiempo para el vaciado de los alimentos digeridos en el tracto gastrointestinal. Además, se informó de que la administración de GLP-1 a ratas
5 tiene efectos de inhibición de la ingesta de alimentos y reducción de peso corporal, y se confirmó que estos efectos se producen igualmente tanto en estados normales como obesos, lo que demuestra de esta manera el potencial de GLP-1 como un agente para el tratamiento de la obesidad.

El GIP, una de las hormonas gastrointestinales secretadas por la
10 estimulación de la ingesta de alimentos, como es el caso de GLP-1, es una hormona que consiste en 42 aminoácidos secretados por las células K intestinales. Se informó de que el GIP lleva a cabo las funciones de promoción de la secreción de insulina en el páncreas de una manera dependiente de la glucosa en sangre y que ayuda a reducir los niveles de glucosa en sangre, lo
15 que de ese modo muestra los efectos del aumento de la activación de GLP-1, anti-inflamación, etc.

El glucagón se produce en el páncreas cuando los niveles de glucosa en sangre caen debido a razones tales como medicamentos, enfermedades, deficiencia en hormonas o enzimas, etc. El glucagón envía una señal para la
20 degradación del glucógeno en el hígado para inducir la liberación de glucosa y aumenta los niveles de glucosa en sangre a un nivel normal. Además del efecto de aumentar los niveles de glucosa en sangre, el glucagón suprime el apetito en animales y seres humanos y activa la lipasa sensible a las hormonas de los adipocitos para promover la lipólisis y el gasto de energía, lo que de ese modo
25 demuestra un efecto anti-obesidad.

Como tales, se llevan a cabo estudios activos para desarrollar GLP-1 como un agente terapéutico para tratar la diabetes y la obesidad, basándose en los efectos de GLP-1 para controlar los niveles de glucosa en sangre y reducir el peso corporal. Actualmente, la exendina-4, preparada a partir de veneno de lagarto y que tiene una homología de aminoácidos de aproximadamente 50 % con GLP-1, está en desarrollo como un agente terapéutico para el tratamiento de los mismos tipos de enfermedades. Sin embargo, se informó de que los agentes terapéuticos que contienen GLP-1 y exendina-4 mostraban efectos secundarios tales como vómitos y náuseas (Syed YY., *Drugs*, julio de 2015; 75 (10):1141 - 1152).

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

Además, en el estudio relacionado con agonistas triples, que tienen actividades para todos los receptores de GLP-1, GIP y glucagón en forma simultánea, se han hecho esfuerzos recientemente para aumentar la semivida de los agonistas triples por medio de la sustitución de una secuencia de aminoácidos para aumentar la resistencia a la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV), que descompone las hormonas gastrointestinales para deshacerse de sus actividades, seguido por la adición de un grupo acilo a una región particular del

mismo (Finan B y col., *Nat Med.*, enero de 2015; 21 (1):27 - 36). Sin embargo, sus efectos de activación de tres diferentes tipos de receptores no eran significativos y ningún agonista triple mostró diversas relaciones activas al mismo.

5 En consecuencia, hay una necesidad para el desarrollo de un nuevo material que pueda activar en gran medida los receptores de GLP-1, GIP y glucagón, y tenga los efectos de controlar los niveles de glucosa en la sangre y reducir el peso corporal sin provocar ningún efecto secundario tales como vómitos y náuseas.

10 Además, también hay una necesidad para el desarrollo de un nuevo material que tiene diversas proporciones activas para los receptores de GLP-1, GIP y glucagón. Por ejemplo, hay una creciente necesidad para el desarrollo de un material que tenga un efecto de reducción del peso corporal, pero tenga un efecto significativamente mayor de controlar los niveles de glucosa en la sangre
15 debido a las altas actividades de GLP-1 y GIP, pero con actividad de glucagón relativamente baja para un efecto hipoglucémico; o un material que tiene altas actividades para todos de GLP-1, GIP y glucagón, y por lo tanto tiene un efecto significativamente alto de reducción del peso corporal.

[Divulgación]

20 [Problema Técnico]

 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1), y un receptor de polipéptido insulíntrópico dependiente de glucosa (GIP).

25 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un polinucleótido

que codifica el péptido aislado, un vector de expresión recombinante que incluye el polinucleótido, y un transformante que incluye el polinucleótido o vector de expresión recombinante.

Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método
5 para la preparación del péptido aislado.

Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar una composición que contiene el péptido aislado.

Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento de una enfermedad diana, que incluye la administración del
10 péptido aislado o de una composición que contiene el péptido aislado a un sujeto que lo necesite.

Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar un uso del péptido aislado o la composición para su uso en la preparación de un medicamento.

15 **[Solución Técnica]**

Para lograr los objetivos anteriores, en un aspecto, la presente invención proporciona un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).

20 En una realización específica, el péptido es un análogo de glucagón natural con una variación seleccionado del grupo que consiste en la sustitución, la adición, la supresión, la modificación y una combinación de los mismos, en por lo menos un aminoácido de la secuencia de glucagón natural.

En otra realización específica, la secuencia de aminoácidos con la
25 adición se obtiene de una secuencia de aminoácidos de GLP-1 natural, una

secuencia de aminoácidos de GIP natural o una secuencia de aminoácidos de exendina-4 natural.

En incluso otra realización específica, el péptido es un péptido aislado que incluye una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula

5 General 1 a continuación:

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Fórmula General 1, SEQ ID NO: 103)

en el que, en la Fórmula General 1,

10 Xaa1 es histidina (His, H), 4-imidazoacetilo (CA) o tirosina (Tyr, Y);

Xaa2 es glicina (Gly, G), ácido α -metil-glutámico o Aib (ácido aminoisobutírico);

Xaa3 es ácido glutámico (Glu, E) o glutamina (Gln, Q);

Xaa7 es treonina (Thr, T) o isoleucina (Ile, I);

15 Xaa10 es leucina (Leu, L), tirosina (Tyr, Y), lisina (Lys, K), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

Xaa12 es lisina (Lys, K), serina (Ser, S) o isoleucina (Ile, I);

Xaa13 es glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína (Cys, C);

20 Xaa14 es leucina (Leu, L), metionina (Met, M) o tirosina (Tyr, Y);

Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);

Xaa16 es glicina (Gly, G), ácido glutámico (Glu, E) o serina (Ser, S);

25 Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C) o lisina (Lys, K);

Xaa18 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R) o histidina (His, H);

Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

5 Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q) o arginina (Arg, R);

Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L), cisteína (Cys, C) o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V);

10 Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D) o ácido glutámico (Glu, E);

Xaa27 es valina (Val, V), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K) o metionina (Met, M);

Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina (Asn, N) o ácido aspártico (Asp, D);

15 Xaa29 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), glutamina (Gln, Q), treonina (Thr, T), ácido glutámico (Glu, E) o histidina (His, H);

Xaa30 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), lisina (Lys, K) o histidina (His, H), o está ausente; y

20 R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107) o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está ausente;

en la que,

m es -Cys-, -Pro- o -Gly-Pro-,

n es -Cys-, -Gly-, -Ser- o -His-Gly, o está ausente.

25 En incluso otra realización específica,

en la Fórmula General 1,

Xaa14 es leucina o metionina; y

Xaa15 es cisteína, ácido aspártico o leucina.

En incluso otra realización específica, en la Fórmula General 1,

5 Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa7 es treonina;

Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;

Xaa12 es lisina o isoleucina;

Xaa13 es tirosina, alanina, glutamina o cisteína;

10 Xaa14 es leucina, cisteína o metionina;

Xaa15 es cisteína, leucina, ácido glutámico o ácido aspártico;

Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína, ácido glutámico o lisina;

Xaa18 es alanina, glutamina, arginina o histidina;

15 Xaa19 es alanina, glutamina, valina o cisteína;

Xaa20 es lisina, arginina o glutamina;

Xaa21 es ácido glutámico, glutamina, leucina, cisteína o ácido aspártico;

Xaa23 es isoleucina o valina;

20 Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina, ácido glutámico o ácido aspártico; y

Xaa27 es leucina o lisina.

En incluso otra realización específica, el péptido comprende una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 2 a continuación:

25 Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-

Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-
 Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40
 (Fórmula General 2, SEQ ID NO: 104)

En la Fórmula General 2,

- 5 Xaa1 es 4-imidazoacetilo, histidina o tirosina;
 Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;
 Xaa10 es tirosina o cisteína;
 Xaa13 es alanina, glutamina, tirosina o cisteína;
 Xaa14 es leucina, metionina o tirosina;
- 10 Xaa15 es ácido aspártico, ácido glutámico o leucina;
 Xaa16 es glicina, ácido glutámico o serina;
 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, ácido glutámico, cisteína o
 lisina;
 Xaa18 es alanina, glutamina, arginina o histidina;
- 15 Xaa19 es alanina, glutamina, cisteína o valina;
 Xaa20 es lisina, glutamina o arginina;
 Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, leucina o ácido aspártico;
 Xaa23 es isoleucina o valina;
 Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina o ácido glutámico;
- 20 Xaa28 es lisina, cisteína, asparagina o ácido aspártico;
 Xaa29 es glicina, glutamina, cisteína o histidina;
 Xaa30 es cisteína, glicina, lisina o histidina;
 Xaa31 es prolina o cisteína; y
 Xaa40 es cisteína o está ausente.
- 25 En incluso otra realización específica, en la Fórmula General 1,

- Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;
- Xaa7 es treonina;
- Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;
- Xaa12 es lisina o isoleucina;
- 5 Xaa13 es tirosina, alanina o cisteína;
- Xaa14 es leucina o metionina;
- Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;
- Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína o lisina;
- Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
- 10 Xaa19 es alanina, glutamina o cisteína;
- Xaa20 es lisina o glutamina;
- Xaa21 es ácido glutámico, cisteína o ácido aspártico;
- Xaa23 es valina;
- Xaa24 es alanina, glutamina, cisteína, asparagina o ácido aspártico; y
- 15 Xaa27 es leucina o lisina.
- En incluso otra realización específica, en la Fórmula General 2,
- Xaa13 es alanina, tirosina o cisteína;
- Xaa15 es ácido aspártico o ácido glutámico;
- Xaa17 es glutamina, arginina, cisteína o lisina;
- 20 Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
- Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina o ácido aspártico;
- Xaa23 es isoleucina o valina;
- Xaa24 es cisteína, glutamina o asparagina;
- Xaa28 es cisteína, asparagina o ácido aspártico;
- 25 Xaa29 es glutamina, cisteína o histidina; y

Xaa30 es cisteína, lisina o histidina.

En incluso otra realización específica, en la Fórmula General 1,

Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa7 es treonina;

5 Xaa10 es tirosina o cisteína;

Xaa12 es lisina o isoleucina;

Xaa13 es tirosina, alanina o cisteína;

Xaa14 es leucina o metionina;

Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;

10 Xaa16 es ácido glutámico;

Xaa17 es arginina, isoleucina, cisteína o lisina;

Xaa18 es alanina, arginina o histidina;

Xaa19 es alanina, glutamina o cisteína;

Xaa20 es lisina o glutamina;

15 Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;

Xaa23 es valina;

Xaa24 es glutamina, asparagina o ácido aspártico;

Xaa27 es leucina; y

Xaa28 es cisteína, alanina, asparagina o ácido aspártico.

20 En incluso otra realización específica, en la Fórmula General 1,

Xaa1 es histidina o 4-imidazoacetilo;

Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa3 es glutamina;

Xaa7 es treonina;

25 Xaa10 es tirosina;

- Xaa12 es isoleucina;
- Xaa13 es alanina o cisteína;
- Xaa14 es metionina;
- Xaa15 es ácido aspártico;
- 5 Xaa16 es ácido glutámico;
- Xaa17 es isoleucina o lisina;
- Xaa18 es alanina o histidina;
- Xaa19 es glutamina o cisteína;
- Xaa20 es lisina;
- 10 Xaa21 es ácido aspártico;
- Xaa23 es valina;
- Xaa24 es asparagina;
- Xaa27 es leucina;
- Xaa28 es alanina o asparagina;
- 15 Xaa29 es glutamina o treonina; y
- Xaa30 es cisteína o lisina, o está ausente.
- En incluso otra realización específica,
- en la Fórmula General 1,
- Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;
- 20 Xaa3 es glutamina;
- Xaa7 es treonina;
- Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;
- Xaa12 es lisina;
- Xaa13 es tirosina;
- 25 Xaa14 es leucina;

Xaa15 es ácido aspártico;

Xaa16 es glicina, ácido glutámico o serina;

Xaa17 es glutamina, arginina, cisteína o lisina;

Xaa18 es alanina, arginina o histidina;

5 Xaa19 es alanina o glutamina;

Xaa20 es lisina o glutamina;

Xaa21 es ácido glutámico, cisteína o ácido aspártico;

Xaa23 es valina;

Xaa24 es alanina, glutamina o cisteína;

10 Xaa27 es leucina o lisina; y

Xaa29 es glicina, glutamina, treonina o histidina.

En incluso otra realización específica, el péptido es un péptido que incluye una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 3 a continuación:

15 Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Fórmula General 3, SEQ ID NO: 105),

En la Fórmula General 3,

20 Xaa1 es histidina o tirosina;

Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa13 es alanina, tirosina o cisteína;

Xaa17 es arginina, cisteína o lisina;

Xaa18 es alanina o arginina;

25 Xaa19 es alanina o cisteína;

Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;

Xaa24 es glutamina o asparagina;

Xaa28 es cisteína o ácido aspártico;

Xaa29 es cisteína, histidina o glutamina;

5 Xaa30 es cisteína o histidina;

Xaa31 es prolina o cisteína; y

Xaa40 es cisteína o está ausente.

En incluso otra realización específica, R1 es cisteína, CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO: 111), PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 112), PSSGAPPPSG (SEQ ID NO: 113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO: 114), PSSGAPPPSS (SEQ ID NO: 115), PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 116) o PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 117), o está ausente.

En incluso otra realización específica, en las Fórmulas Generales 1 a 3, el 16º aminoácido y el 20º aminoácido desde el extremo N-terminal juntos forman un anillo.

En incluso otra realización específica, el péptido incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 102.

20 En incluso otra realización específica, el péptido tiene por lo menos una de las siguientes actividades de i) a iii):

i) la activación de un receptor de GLP-1;

ii) la activación de un receptor de glucagón; y

iii) la activación de un receptor de GIP.

25 En incluso otra realización específica, el péptido tiene una mayor

semivida *in vivo* en comparación con la de cualquiera de GLP-1 natural, glucagón natural, y GIP natural.

En incluso otra realización específica, el extremo C-terminal del péptido está amidado.

- 5 Otro aspecto de la presente invención proporciona un polinucleótido que codifica el péptido aislado, un vector de expresión recombinante que incluye el polinucleótido y un transformante que incluye el polinucleótido o el vector de expresión recombinante.

- Incluso otro aspecto de la presente invención proporciona un método
10 para la preparación del péptido aislado.

Incluso otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que incluye el péptido aislado.

En una realización específica, la composición es una composición farmacéutica.

- 15 En otra realización específica, la composición es para la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico.

- En incluso otra realización específica, el síndrome metabólico incluye la tolerancia a la glucosa alterada, la hipercolesterolemia, la dislipidemia, la obesidad, la diabetes, la hipertensión, la arterioesclerosis debida a la
20 dislipidemia, la aterosclerosis, la arterioesclerosis o la enfermedad cardíaca coronaria.

- Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método para el tratamiento de una enfermedad diana, que incluye la administración del péptido aislado o de una composición que contiene el péptido aislado a un
25 sujeto que lo necesite.

Aún otro objetivo de la presente invención es proporcionar un uso del péptido aislado o composición para su uso en la preparación de un medicamento.

[Efectos Ventajosos de la Invención]

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

[DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION]

- 10 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en más detalle.

Al mismo tiempo, cada una de las explicaciones y realizaciones representativas desveladas en el presente documento pueden aplicarse a otras explicaciones y realizaciones representativas. Es decir, todas las combinaciones de diversos factores desvelados en el presente documento pertenecen al alcance de la presente invención. Además, el alcance de la presente invención no debe estar limitado por la divulgación específica proporcionada a continuación.

- 20 En el conjunto de la memoria descriptiva de la presente invención, no solo se utilizan los códigos convencionales de una letra y de tres letras para los aminoácidos de origen natural, sino también los códigos de tres letras admitidos por lo general para otros aminoácidos, tales como el ácido α -aminoisobutírico (Aib), Sar (N-metilglicina), y el ácido α -metil-glutámico.

- 25 Además, los aminoácidos mencionados en el presente documento se abrevian de acuerdo con las reglas de nomenclatura de IUPAC-IUB de acuerdo

con lo presentado a continuación:

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

Un aspecto de la presente invención proporciona un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP).

En la presente invención, el péptido aislado que tiene actividades para todos del receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) se puede utilizar en forma intercambiable con un agonista triple.

El agonista triple puede incluir diversos materiales (por ejemplo, diversos péptidos) que tienen un nivel significativo de actividades para los receptores de glucagón, GLP-1 y GIP.

El agonista triple que tiene un nivel significativo de actividades para los receptores de glucagón, GLP-1 y GIP puede presentar actividades *in vitro* de 0,1 % o más, 1 % o más, 2 % o más, 3 % o más, 4 % o más, 5 % o más, 6 % o

más, 7 % o más, 8 % o más, 9 % o más, 10 % o más, 20 % o más, 30 % o más, 40 % o más, 50 % o más, 60 % o más, 70 % o más, 80 % o más, 90 % o más y 100 % o más, a uno o más receptores, en concreto dos o más receptores, y en forma más específica los tres receptores entre los receptores de glucagón, GLP-1 y GIP, en comparación con los ligandos naturales de los receptores correspondientes (glucagón natural, GLP-1 natural y GIP natural), pero no está limitado en particular al mismo.

El método para la medición de las actividades *in vitro* del agonista triple se pueden referir al Ejemplo 2 de la presente invención, pero no se limita en particular al mismo.

Mientras tanto, el agonista triple se caracteriza por tener una o más de las siguientes actividades de i) a iii), en concreto una actividad o actividades significativas de las mismas:

i) la activación de un receptor de GLP-1; ii) la activación de un receptor de glucagón; y iii) la activación de un receptor de GIP.

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

Además, el agonista triple puede ser uno que tiene una mayor semivida *in vivo* en relación con cualquiera del GLP-1 natural, el glucagón natural y el GIP natural, pero no está limitado en particular al mismo.

El análogo de glucagón anterior puede ser uno que es de origen no natural, pero no se limita en particular al mismo.

En forma específica, el péptido aislado puede ser un análogo de glucagón natural, pero no está limitado en particular al mismo.

5 El análogo de glucagón natural de acuerdo con la presente invención puede incluir péptidos que tienen por lo menos una diferencia en la secuencia de aminoácidos en comparación con la de glucagón natural; péptidos que fueron modificados a través de la modificación de la secuencia de glucagón natural; y miméticos del glucagón natural.

10 Mientras tanto, el glucagón natural puede tener la siguiente secuencia de aminoácidos, pero no se limita en particular a la misma:

His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp Leu-Met-Asn-Thr (SEQ ID NO: 118)

15 En forma específica, el péptido aislado puede ser un análogo de glucagón natural con una variación, seleccionada del grupo que consiste en la sustitución, la adición, la supresión, la modificación, y una combinación de los mismos, en por lo menos un aminoácido de la secuencia de glucagón natural, pero no se limita en particular al mismo.

20 Además, la sustitución del aminoácido puede incluir tanto una sustitución a un aminoácido como una sustitución a un compuesto no natural.

Además, la adición se puede llevar a cabo en el extremo N-terminal y/o C-terminal de un péptido. Al mismo tiempo, la longitud del aminoácido para la adición no está limitada en particular, pero se pueden añadir 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más y 11
25 o más aminoácidos, y en un sentido amplio, la adición puede incluir la adición

de un polipéptido, pero no está limitada en particular a la misma.

En forma más específica, el análogo de glucagón puede ser aquellos en los que 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más, 11 o más, 12 o más, 13 o más, 14 o más, 15 o más, 5 16 o más, 17 o más, 18 o más, 19 o más o 20 aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 y 29 en la secuencia de aminoácidos de glucagón natural están sustituidos con otros aminoácidos, y, además, pueden ser aquellos en los que 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 10 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más u 11 o más aminoácidos se añaden en forma independiente o adicional al extremo C-terminal de la misma, pero no está limitado en particular al mismo.

En forma aún más específica, el análogo de glucagón puede ser aquellos en los que 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o 15 más, 8 o más, 9 o más, 10 o más, 11 o más, 12 o más, 13 o más, 14 o más, 15 o más, 16 o más, 17 o más, 18 o más o 19 aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 y 29 en la secuencia de aminoácidos del glucagón natural están sustituidos con otros aminoácidos, y, además, 20 puede ser aquellos en los que 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más u 11 o más aminoácidos se añaden en forma independiente o en forma adicional al extremo C-terminal de la misma, pero no está limitado en particular al mismo.

En forma aún más específica, el análogo de glucagón puede ser 25 aquellos en los que 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o

- más, 8 o más, 9 o más, 10 o más, 11 o más, 12 o más, 13 o más, 14 o más, 15 o más, 16 o más o 17 aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 28 y 29 en la secuencia de aminoácidos del glucagón natural están
- 5 sustituidos con otros aminoácidos, y, además, puede ser aquellos en los que 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más u 11 o más aminoácidos se añaden en forma independiente o en forma adicional al extremo C-terminal de la misma, pero no está limitado en particular al mismo.
- 10 En forma aún más específica, el análogo de glucagón puede ser aquellos en los que 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más, 11 o más, 12 o más, 13 o más o 14 aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 y 29 en la secuencia
- 15 de aminoácidos del glucagón natural están sustituidos con otros aminoácidos, y, además, puede ser aquellos en los que 1 o más, 2 o más, 3 o más, 4 o más, 5 o más, 6 o más, 7 o más, 8 o más, 9 o más, 10 o más u 11 o más aminoácidos se añaden en forma independiente o en forma adicional al extremo C-terminal de la misma, pero no está limitado en particular al mismo.
- 20 Los aminoácidos para introducir en el glucagón natural anterior se pueden seleccionar del grupo que consiste en tirosina, ácido α -metil-glutámico, Aib, metionina, ácido glutámico, histidina, lisina, leucina, isoleucina, glutamina, valina, glicina, alanina, cisteína, serina, alanina, ácido aspártico y arginina, pero no están limitados en particular a los mismos.
- 25 Por ejemplo, la secuencia o las secuencias de aminoácidos que se

añaden pueden ser por lo menos una secuencia de aminoácidos derivada de una secuencia de aminoácidos de GLP-1 natural, GIP natural o exendina-4 natural.

El análogo de glucagón o agonista triple pueden incluir un enlace
5 intramolecular (por ejemplo, una reticulación covalente o una reticulación no covalente), y, en forma específica, está en una forma que incluye un anillo, por ejemplo, está en una forma en donde se forma un anillo entre el 16º aminoácido y el 20º aminoácido del análogo de glucagón o del agonista triple, pero no está limitado en particular al mismo.

10 El ejemplo no limitante del anillo puede incluir un enlace de lactama (o un anillo de lactama).

En forma adicional, el análogo de glucagón o agonista triple incluye todos aquellos que están modificados para incluir un anillo, o para incluir un aminoácido capaz de formar un anillo en una posición diana.

15 Por ejemplo, el análogo de glucagón o agonista triple puede ser uno en el que el par de aminoácidos de los aminoácidos 16º y 20º están sustituidos con ácido glutámico o lisina, que pueden formar un anillo, respectivamente, pero el análogo de glucagón o agonista triple no se limitan a los mismos.

El anillo se puede formar entre cadenas laterales de aminoácidos dentro
20 del análogo de glucagón o el agonista triple; por ejemplo, puede estar en la forma de un anillo de lactama entre una cadena lateral de lisina y una cadena lateral de ácido glutámico, pero el anillo no está limitado en particular al mismo.

Los ejemplos del análogo de glucagón preparado por medio de una combinación de estos métodos pueden incluir péptidos, cuyas secuencias de
25 aminoácidos difieren de la de glucagón natural en por lo menos un aminoácido,

y en el que el α -carbono en el extremo N-terminal de la misma se retira, mientras que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de GLP-1 y un receptor de GIP, etc., pero no se limitan a los mismos, y se pueden preparar análogos de glucagón natural aplicables a la presente invención por medio de la combinación de diversos métodos para la preparación de análogos.

Además, con respecto al agonista triple de la presente invención, una parte de los aminoácidos pueden estar sustituidos con otros aminoácidos o compuestos no naturales para evitar el reconocimiento por la peptidasa para incrementar la vida media *in vivo* del agonista triple, pero el agonista triple no está limitado en particular al mismo.

En forma específica, el péptido puede ser un péptido en el que la semivida *in vivo* se incrementó al evitar el reconocimiento por la peptidasa a través de la sustitución de la 2ª secuencia de aminoácidos entre las secuencias de aminoácidos del agonista triple, pero cualquier sustitución o modificación de aminoácidos para evitar el reconocimiento por medio de peptidasa *in vivo* está incluida sin limitaciones.

En forma adicional, tal modificación para la preparación de análogos de glucagón natural puede incluir la totalidad de las modificaciones por el uso de aminoácidos de tipo *L* o de tipo *D* y/o aminoácidos no naturales; y/o una modificación de secuencia nativa, por ejemplo, una modificación de un grupo funcional de la cadena lateral, un enlace covalente intramolecular (por ejemplo, una formación de anillo entre las cadenas laterales), la metilación, la acilación, la ubiquitinación, la fosforilación, la aminohexanación, la biotinilación, etc.

Además, la modificación puede incluir también todas aquellas en las que

se añaden uno o más aminoácidos a los extremos amino y/o carboxilo terminales de glucagón natural.

Durante la sustitución o adición de aminoácidos, se pueden utilizar no solo los 20 aminoácidos que se encuentran habitualmente en las proteínas humanas, sino también los aminoácidos atípicos o no naturales. Las fuentes comerciales de aminoácidos atípicos pueden incluir Sigma-Aldrich, ChemPep Inc. y Genzyme Pharmaceuticals. Los péptidos que incluyen estos aminoácidos y secuencias de péptidos típicos se pueden sintetizar y adquirir de proveedores comerciales, por ejemplo, American Peptide Company, Bachem (EE.UU.) o
10 Anygen (Corea).

Los derivados de aminoácidos se pueden obtener de la misma manera, y como un ejemplo de ello, se puede utilizar el ácido 4-imidazoacético.

Además, el péptido de acuerdo con la presente invención puede estar en la forma de una variante en la que el extremo amino y/o carboxilo, etc., del
15 péptido está modificado químicamente o protegido por grupos orgánicos, o se pueden añadir aminoácidos al extremo terminal del péptido, para su protección de proteasas *in vivo*, mientras que aumenta su estabilidad.

En particular, en el caso de un péptido sintetizado químicamente, sus extremos N- y C-terminales están cargados eléctricamente y por lo tanto los
20 extremos N- y C-terminales del péptido pueden ser acetilados y/o amidados, pero el péptido no se limita en particular a los mismos.

Además, el péptido de acuerdo con la presente invención puede incluir todos aquellos en la forma del péptido en sí, una sal del mismo (por ejemplo, una sal aceptable para uso farmacéutico del mismo), o un solvato del mismo.
25 Además, el péptido puede estar en cualquier forma aceptable para uso

farmacéutico.

El tipo de sal no está limitado en particular. Sin embargo, la sal con preferencia es una que es segura y eficaz para un sujeto, por ejemplo, un mamífero, pero no está limitada en particular a la misma.

- 5 La expresión "aceptable para uso farmacéutico" se refiere a un material que se puede utilizar de manera eficaz para el uso previsto dentro del alcance de la decisión fármaco-médica sin inducir toxicidad excesiva, irritación, respuestas alérgicas, etc.

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

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo formado entre el péptido de acuerdo con la presente invención o una sal del mismo y una molécula de disolvente.

En una realización específica, el péptido puede ser un péptido aislado que incluye una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula

- 25 General 1 a continuación.

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Fórmula General 1, SEQ ID NO: 103)

En la Fórmula General 1 anterior,

- 5 Xaa1 es histidina (His, H), 4-imidazoacetilo (CA) o tirosina (Tyr, Y);
- Xaa2 es glicina (Gly, G), ácido α -metil-glutámico o Aib (ácido aminoisobutírico);
- Xaa3 es ácido glutámico (Glu, E) o glutamina (Gln, Q);
- Xaa7 es treonina (Thr, T) o isoleucina (Ile, I);
- 10 Xaa10 es leucina (Leu, L), tirosina (Tyr, Y), lisina (Lys, K), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);
- Xaa12 es lisina (Lys, K), serina (Ser, S) o isoleucina (Ile, I);
- Xaa13 es glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína (Cys, C);
- 15 Xaa14 es leucina (Leu, L), metionina (Met, M) o tirosina (Tyr, Y);
- Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);
- Xaa16 es glicina (Gly, G), ácido glutámico (Glu, E) o serina (Ser, S);
- Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido
- 20 glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C) o lisina (Lys, K);
- Xaa18 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R) o histidina (His, H);
- Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);
- 25 Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q) o arginina (Arg, R);

Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L),
cisteína (Cys, C) o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V);

Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C),
5 asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D) o ácido glutámico (Glu, E);

Xaa27 es valina (Val, V), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K) o metionina
(Met, M);

Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina
(Asn, N) o ácido aspártico (Asp, D);

10 Xaa29 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), glutamina (Gln, Q), treonina
(Thr, T), ácido glutámico (Glu, E) o histidina (His, H);

Xaa30 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), lisina (Lys, K) o histidina
(His, H), o está ausente;

R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-
15 SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107) o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está
ausente;

en la que,

m es -Cys-, -Pro- o -Gly-Pro-;

n es -Cys-, -Gly-, -Ser- o -His-Gly-, o está ausente.

20 Por ejemplo, el agonista triple puede ser uno que incluye una secuencia
de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a
102; y uno que (esencialmente) consiste en una secuencia de aminoácidos
seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 102, pero no se
limita los mismos.

25 Además, si bien se describe como "un péptido que consiste en una SEQ

ID NO particular" en la presente invención, no excluye una mutación que se puede producir por medio de la adición de una secuencia sin sentido corriente arriba o corriente abajo de la secuencia de aminoácidos de la correspondiente SEQ ID NO, o una mutación que puede ocurrir en forma natural, o una
 5 mutación silenciosa de los mismos, con la condición de que el péptido tenga una actividad igual o correspondiente a la del péptido que consiste en una secuencia de aminoácidos de la correspondiente SEQ ID NO, e incluso cuando está presente la adición o mutación de secuencia es evidente que pertenece al ámbito de la presente invención.

10 Lo anterior se puede aplicar en otras realizaciones o aspectos de la presente invención específicos, pero no se limita a los mismos.

En forma específica, en la Fórmula General anterior, Xaa14 puede ser leucina o metionina, y Xaa15 puede ser cisteína, ácido aspártico o leucina.

Los ejemplos del péptido pueden incluir un péptido que incluye una
 15 secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 12, 14 a 17 y 21 a 102 o un péptido que (esencialmente) consiste en el mismo, pero no están limitados en particular al mismo.

El péptido puede activar en forma significativa por lo menos uno del receptor de glucagón, el receptor de GLP-1 y el receptor de GIP, pero no está
 20 limitado en particular a los mismos. En forma específica, el péptido puede ser uno que activa en forma significativa el receptor de GLP-1 o en forma adicional el receptor de glucagón y/o el receptor de GIP, pero no está limitado en particular al mismo.

En forma aún más específica, el péptido puede ser:
 25 en la Fórmula General 1 anterior,

- Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;
- Xaa7 es treonina;
- Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;
- Xaa12 es lisina o isoleucina;
- 5 Xaa13 es tirosina, alanina, glutamina o cisteína;
- Xaa14 es leucina, cisteína o metionina;
- Xaa15 es cisteína, leucina, ácido glutámico o ácido aspártico;
- Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína, ácido glutámico o lisina;
- 10 Xaa18 es alanina, glutamina, arginina o histidina;
- Xaa19 es alanina, glutamina, valina o cisteína;
- Xaa20 es lisina, arginina o glutamina;
- Xaa21 es ácido glutámico, glutamina, leucina, cisteína o ácido aspártico;
- Xaa23 es isoleucina o valina;
- 15 Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina, ácido glutámico o ácido aspártico; y
- Xaa27 es leucina o lisina, pero no está limitado en particular a los mismos.
- En forma aún más específica,
- 20 en la Fórmula General 1 anterior,
- Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;
- Xaa7 es treonina;
- Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;
- Xaa12 es lisina o isoleucina;
- 25 Xaa13 es tirosina, alanina o cisteína;

- Xaa14 es leucina o metionina;
- Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;
- Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína o lisina;
- Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
- 5 Xaa19 es alanina, glutamina o cisteína;
- Xaa20 es lisina o glutamina;
- Xaa21 es ácido glutámico, cisteína o ácido aspártico;
- Xaa23 es valina;
- Xaa24 es alanina, glutamina, cisteína, asparagina o ácido aspártico; y
- 10 Xaa27 es leucina o lisina, pero no está limitado en particular a los mismos.
- En forma aún más específica,
- en la Fórmula General 1 anterior,
- Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
- 15 Xaa7 es treonina;
- Xaa10 es tirosina o cisteína;
- Xaa12 es lisina o isoleucina;
- Xaa13 es tirosina, alanina o cisteína;
- Xaa14 es leucina o metionina;
- 20 Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;
- Xaa16 es ácido glutámico;
- Xaa17 es arginina, isoleucina, cisteína o lisina;
- Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
- Xaa19 es alanina, glutamina o cisteína;
- 25 Xaa20 es lisina o glutamina;

- Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;
Xaa23 es valina;
Xaa24 es glutamina, asparagina o ácido aspártico;
Xaa27 es leucina; y
- 5 Xaa28 es cisteína, alanina, asparagina o ácido aspártico.
En forma específica,
en la Fórmula General 1 anterior,
Xaa1 es histidina o 4-imidazoacetilo;
Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
- 10 Xaa3 es glutamina;
Xaa7 es treonina;
Xaa10 es tirosina;
Xaa12 es isoleucina;
Xaa13 es alanina o cisteína;
- 15 Xaa14 es metionina;
Xaa15 es ácido aspártico;
Xaa16 es ácido glutámico;
Xaa17 es isoleucina o lisina;
Xaa18 es alanina o histidina;
- 20 Xaa19 es glutamina o cisteína;
Xaa20 es lisina;
Xaa21 es ácido aspártico;
Xaa23 es valina;
Xaa24 es asparagina;
- 25 Xaa27 es leucina;

Xaa28 es alanina o asparagina;
Xaa29 es glutamina o treonina; y
Xaa30 es cisteína o lisina, o está ausente.

En forma más específica,

5 en la Fórmula General 1 anterior,

Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa3 es glutamina;

Xaa7 es treonina;

Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;

10 Xaa12 es lisina;

Xaa13 es tirosina;

Xaa14 es leucina;

Xaa15 es ácido aspártico;

Xaa16 es glicina, ácido glutámico o serina;

15 Xaa17 es glutamina, arginina, cisteína o lisina;

Xaa18 es alanina, arginina o histidina;

Xaa19 es alanina o glutamina;

Xaa20 es lisina o glutamina;

Xaa21 es ácido glutámico, cisteína o ácido aspártico;

20 Xaa23 es valina;

Xaa24 es alanina, glutamina o cisteína;

Xaa27 es leucina o lisina; y

Xaa28 es glicina, glutamina, treonina o histidina;

pero no se limita en particular a los mismos.

25 Estos péptidos pueden corresponder a un caso en el que el péptido tiene

niveles significativos de activación tanto en el receptor de GLP-1 como en el receptor de glucagón, o mayores niveles de activación en comparación con la del receptor de GIP; un caso en el que el péptido tiene niveles significativos de activación en todos del receptor de GLP-1, el receptor de glucagón y el receptor de GIP; o un caso en el que el péptido tiene niveles significativos de activación tanto en el receptor de GLP-1 como en el receptor de GIP y niveles de activación mayores en comparación con el del receptor de glucagón; pero no están limitados en particular a los mismos.

Cuando el péptido tiene niveles de activación significativos tanto en el receptor de GLP-1 como en el receptor de GIP, y también mayores niveles de activación en comparación con la del receptor de glucagón, es posible proporcionar un péptido con capacidad de control de los niveles de glucosa en sangre más mejorada junto con el efecto de reducción del peso corporal, mientras que cuando el péptido tiene niveles significativos de activación en todos del receptor de GLP-1, el receptor de glucagón y el receptor de GIP, hay una ventaja en que el efecto de reducción del peso corporal se puede maximizar, pero los efectos no están limitados en particular a los mismos.

Los ejemplos del péptido pueden incluir un péptido que incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8, 9, 21 a 37, 39, 42, 43, 49 a 61, 64 a 83, 85, 86, 88, 89, 91 a 93 y 95 a 102; o un péptido que (esencialmente) consiste en el mismo, pero no están limitados en particular al mismo.

En una realización específica, el péptido puede incluir una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 2 a continuación.

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-

Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-
 Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40
 (Fórmula General 2, SEQ ID NO: 104)

En la Fórmula General 2 anterior,

- 5 Xaa1 es 4-imidazoacetilo, histidina o tirosina;
 Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;
 Xaa10 es tirosina o cisteína;
 Xaa13 es alanina, glutamina, tirosina o cisteína;
 Xaa14 es leucina, metionina o tirosina;
- 10 Xaa15 es ácido aspártico, ácido glutámico o leucina;
 Xaa16 es glicina, ácido glutámico o serina;
 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, ácido glutámico, cisteína o
 lisina;
 Xaa18 es alanina, glutamina, arginina o histidina;
- 15 Xaa19 es alanina, glutamina, cisteína o valina;
 Xaa20 es lisina, glutamina o arginina;
 Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, leucina o ácido aspártico;
 Xaa23 es isoleucina o valina;
 Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina o ácido glutámico;
- 20 Xaa28 es lisina, cisteína, asparagina o ácido aspártico;
 Xaa29 es glicina, glutamina, cisteína o histidina;
 Xaa30 es cisteína, glicina, lisina o histidina;
 Xaa31 es prolina o cisteína; y
 Xaa40 es cisteína o está ausente.
- 25 En forma más específica, en la Fórmula General 2 anterior,

Xaa13 es alanina, tirosina o cisteína;

Xaa15 es ácido aspártico o ácido glutámico;

Xaa17 es glutamina, arginina, cisteína o lisina;

Xaa18 es alanina, arginina o histidina;

5 Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina o ácido aspártico;

Xaa23 es isoleucina o valina;

Xaa24 es cisteína, glutamina o asparagina;

Xaa28 es cisteína, asparagina o ácido aspártico;

Xaa29 es glutamina, cisteína o histidina; y

10 Xaa30 es cisteína, lisina o histidina.

Los ejemplos del péptido pueden incluir un péptido que incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 21, 22, 42, 43, 50, 64 a 77 y 95 a 102; en forma más específica, un péptido que incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que
15 consiste en las SEQ ID NO: 21, 22, 42, 43, 50, 64 a 77 y 96 a 102; o un péptido que (esencialmente) consiste en el mismo, pero no están limitados en particular al mismo.

En una realización específica, el péptido puede incluir una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 3 a continuación.

20 Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Fórmula General 3, SEQ ID NO: 105),

En la Fórmula General 3 anterior,

25 Xaa1 es histidina o tirosina;

- Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
 Xaa13 es alanina, tirosina o cisteína;
 Xaa17 es arginina, cisteína o lisina;
 Xaa18 es alanina o arginina;
 5 Xaa19 es alanina o cisteína;
 Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;
 Xaa24 es glutamina o asparagina,
 Xaa28 es cisteína o ácido aspártico;
 Xaa29 es cisteína, histidina o glutamina;
 10 Xaa30 es cisteína o histidina;
 Xaa31 es prolina o cisteína; y
 Xaa40 es cisteína o está ausente.

Los ejemplos del péptido pueden incluir un péptido que incluye una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID
 15 NO: 21, 22, 42, 43, 50, 64 a 71, 75 a 77 y 96 a 102; o un péptido que (esencialmente) consiste en el mismo, pero no están limitados en particular al mismo.

Además, en la Fórmula General 1 anterior, R1 puede ser cisteína, GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109),
 20 GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO: 111), PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 112), PSSGAPPPSG (SEQ ID NO: 113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO: 114), PSSGAPPPSS (SEQ ID NO: 115), PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 116) o PSSGQPPPS (SEQ ID NO : 117), o está ausente, pero no se limita en particular a los mismos.

25 Incluso otro aspecto de la presente invención proporciona un

polinucleótido que codifica el péptido aislado, un vector de expresión recombinante que incluye el polinucleótido, y un transformante que incluye el polinucleótido o el vector de expresión recombinante.

El péptido es el mismo que se explicó con anterioridad.

5 Además, el polinucleótido aislado que codifica el péptido incluye, dentro del alcance de la presente invención, una secuencia de polinucleótido que tiene una identidad de secuencia con la secuencia correspondiente de 75 % o más, en forma específica 85 % o más, en forma más específica 90 % o más y en forma aún más específica 95 % o más.

10 Como se usa en el presente documento, el término "homología" indica la similitud de secuencia con una secuencia de aminoácidos de tipo silvestre o una secuencia de ácido nucleico de tipo silvestre, y la comparación de homología se puede realizar a simple vista o por el uso de un programa de comparación disponible en el mercado. Usando un programa informático
15 disponible en el mercado, la homología entre dos o más secuencias se puede expresar como un porcentaje (%), y la homología (%) entre las secuencias adyacentes se puede calcular.

 Como se usa en el presente documento, la expresión "vector recombinante" se refiere a una construcción de ADN, en la que el polinucleótido
20 que codifica el péptido diana, por ejemplo, el péptido, está unido en forma operativa a una secuencia reguladora apropiada para permitir la expresión del péptido diana, por ejemplo, el péptido, en una célula huésped.

 La secuencia reguladora incluye un promotor capaz de iniciar la transcripción, cualquier secuencia de operador para la regulación de la
25 transcripción, una secuencia que codifica un dominio de unión a ribosoma del

ARNm adecuado, y una secuencia para la regulación de la terminación de la transcripción y la traducción. El vector recombinante, después de haber sido transformado en una célula huésped adecuada, se puede replicar o puede actuar en forma independiente del genoma huésped, o puede estar integrado
5 en el propio genoma huésped.

El vector recombinante utilizado en la presente invención puede no estar limitado en particular con la condición de que el vector sea replicable en la célula huésped, y se puede construir por el uso de cualquier vector conocido en la técnica. Los ejemplos del vector utilizado en forma convencional puede
10 incluir plásmidos naturales o recombinantes, cósmidos, virus y bacteriófagos. Los vectores para utilizar en la presente invención no están limitados en particular, sino que se puede utilizar cualquier vector de expresión conocido en la técnica.

El vector recombinante se utiliza para la transformación de una célula
15 huésped para la producción de péptidos de la presente invención. Además, estas células transformadas, como una parte de la presente invención, se pueden utilizar para la amplificación de fragmentos de ácido nucleico y vectores, o pueden ser células cultivadas o líneas celulares utilizadas en la producción recombinante de péptidos de la presente invención.

20 Como se usa en el presente documento, el término "transformación" se refiere a un proceso de introducción de un vector recombinante que incluye un polinucleótido que codifica una proteína diana en una célula huésped, lo que permite la expresión de la proteína codificada por el polinucleótido en la célula huésped. Para el polinucleótido transformado, no importa si se inserta en el
25 cromosoma de una célula huésped y se sitúa sobre el mismo o se sitúa fuera

del cromosoma, con la condición de que se pueda expresar en la célula huésped, y se incluyen ambos casos.

En forma adicional, el polinucleótido incluye ADN y ARN que codifican la proteína diana. El polinucleótido se puede introducir en cualquier forma con la
5 condición de que se pueda introducir en una célula huésped y expresarse en la misma. Por ejemplo, el polinucleótido se puede introducir en una célula huésped en la forma de un casete de expresión, que es una construcción génica que incluye todos los elementos esenciales necesarios para su autoexpresión. El casete de expresión puede incluir en forma convencional un
10 promotor unido en forma operativa al polinucleótido, una señal de terminación de la transcripción, un dominio de unión de ribosomas y una señal de terminación de la traducción. El casete de expresión puede estar en la forma de un vector de expresión con capacidad de autorreplicación. Además, el polinucleótido se puede introducir en una célula huésped tal como está y unirse
15 en forma operativa a una secuencia esencial para su expresión en la célula huésped, pero no se limita a ello.

Además, como se usa en el presente documento, la expresión "unido en forma operativa" se refiere a una conexión funcional entre una secuencia de promotor, que inicia y media en la transcripción del polinucleótido que codifica
20 el péptido diana de la presente invención, y la secuencia génica anterior.

Un huésped apropiado para utilizar en la presente invención puede no estar limitado en particular con la condición de que pueda expresar el polinucleótido de la presente invención. Los ejemplos del huésped apropiado pueden incluir bacterias que pertenecen al género *Escherichia*, tales como *E.*
25 *coli*; bacterias que pertenecen al género *Bacillus* tales como *Bacillus subtilis*;

bacterias que pertenecen al género *Pseudomonas* tales como *Pseudomonas putida*; levaduras tales como *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Schizosaccharomyces pombe*; células de insectos tales como *Spodoptera frugiperda* (Sf9) y células animales tales como CHO, COS, y BSC.

5 Incluso otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la preparación del péptido aislado.

El péptido es el mismo que se explicó con anterioridad.

Además, el péptido de la presente invención se puede sintetizar por un método bien conocido en la técnica, de acuerdo con su longitud, por ejemplo,
10 por medio de un sintetizador de péptidos automático, y se puede producir por medio de tecnología de ingeniería genética.

En forma específica, el péptido de la presente invención se puede preparar por un método de síntesis convencional, un sistema de expresión recombinante, o cualquier otro método conocido en la técnica. En
15 consecuencia, el péptido de la presente invención se puede sintetizar por muchos métodos que incluyen, por ejemplo, los métodos descritos a continuación:

(a) un método de síntesis de un péptido por un método en fase sólida o en fase líquida por pasos o por el montaje de fragmentos, seguido por el
20 aislamiento y la purificación del producto peptídico final; o

(b) un método de expresión de una construcción de ácido nucleico que codifica un péptido en una célula huésped y de recuperación del producto de expresión del cultivo de células huésped; o

(c) un método de realización de una expresión libre de células *in vitro* de
25 una construcción de ácido nucleico que codifica un péptido y de recuperación

del producto de expresión del mismo; o

un método de obtención de fragmentos de péptidos por medio de cualquier combinación de los métodos (a), (b) y (c), de obtención del péptido por medio de la unión de los fragmentos de péptidos, y luego la recuperación
5 del péptido.

En un ejemplo más específico, un péptido deseado se puede producir por medio de manipulación genética, que incluye la preparación de un gen de fusión que codifica una proteína de fusión, que incluye una pareja de fusión y un péptido, la transformación del resultante en una célula huésped, la
10 expresión de la proteína de fusión y la escisión del péptido de la proteína de fusión por el uso de una proteasa o compuesto seguido de aislamiento. Para este propósito, por ejemplo, una secuencia de ADN que codifica la secuencia de aminoácidos que puede ser escindida por una proteasa tal como Factor Xa o enteroquinasa, CNBr, o un compuesto tal como hidroxilamina, se puede
15 insertar entre la pareja de fusión y un polinucleótido que codifica un péptido.

Incluso otro aspecto de la presente invención proporciona una composición que contiene el péptido aislado.

El péptido es el mismo que se explicó con anterioridad.

En forma específica, la composición puede ser una composición
20 farmacéutica, y en forma más específica, una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico.

Como se usa en el presente documento, el término "prevención" se refiere a todas las actividades que inhiben o retardan el síndrome metabólico por medio de la administración del péptido o la composición anterior, y el
25 término "tratamiento" se refiere a todas las actividades que mejoran o, en forma

ventajosa, cambian los síntomas de síndrome metabólico por medio de la administración del péptido o la composición anterior.

Como se usa en el presente documento, el término "administración" se refiere a la introducción de una sustancia en particular en un sujeto por medio de un método apropiado, y la vía de administración de la composición puede ser cualquier vía convencional que permite el suministro de la composición a la diana, por ejemplo, la administración intraperitoneal, la administración intravenosa, la administración intramuscular, la administración subcutánea, la administración intradérmica, la administración oral, la administración tópica, la administración intranasal, la administración intrapulmonar, la administración intrarrectal, etc., pero no se limita a los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "síndrome metabólico" se refiere a un síntoma donde diversas enfermedades que se producen debido a un trastorno metabólico crónico se producen solas o en combinación. En particular, los ejemplos de enfermedades que pertenecen al síndrome metabólico pueden incluir la tolerancia a la glucosa alterada, la hipercolesterolemia, la dislipidemia, la obesidad, la diabetes, la hipertensión, la arterioesclerosis debida a la dislipidemia, la aterosclerosis, la arterioesclerosis y la enfermedad cardíaca coronaria, pero no se limita a los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "obesidad" se refiere a una afección médica con acumulación de exceso de grasa corporal y por lo general se define a las personas como obesas cuando su índice de masa corporal (IMC; un valor de masa corporal (kg) sobre la altura del cuerpo al cuadrado (m)) es de 25 o superior. La obesidad más habitualmente es provocada por un desequilibrio de energía debido a la ingesta excesiva de

alimentos en comparación con el consumo de energía durante un largo período de tiempo. La obesidad, al ser una enfermedad metabólica que afecta a todo el cuerpo, aumenta la posibilidad de desarrollar diabetes e hiperlipidemia, aumenta el riesgo de incidencia de disfunción sexual, artritis y enfermedad cardiovascular, y en algunos casos está asociada con el desarrollo del cáncer.

La composición farmacéutica de la presente invención puede contener además un vehículo, excipiente o diluyente aceptable para uso farmacéutico. El vehículo, excipiente o diluyente aceptable para uso farmacéutico, puede ser de origen no natural.

Como se usa en el presente documento, la expresión "aceptable para uso farmacéutico" se refiere a las propiedades de tener una cantidad suficiente para mostrar un efecto terapéutico y no provocar efectos adversos, y se puede determinar con facilidad por un experto en la materia basándose en los factores bien conocidos en la campo de la medicina, tales como el tipo de enfermedad, la edad, el peso corporal, el estado de salud, el sexo, la sensibilidad a los fármacos de un paciente, la vía de administración, el método de administración, la frecuencia de administración, la duración del tratamiento, un fármaco o fármacos para mezclar o administrar en forma simultánea, etc.

La composición farmacéutica de la presente invención que contiene el péptido de la presente invención puede contener además un vehículo aceptable para uso farmacéutico. El portador aceptable para uso farmacéutico puede incluir, para la administración oral, un aglutinante, un lubricante, un disgregante, un excipiente, un agente solubilizante, un dispersante, un agente estabilizante, un agente de suspensión, un agente colorante, un agente aromatizante, etc.; para inyecciones, un agente tamponante, un agente

conservante, un analgésico, un agente solubilizante, un agente isotónico, un agente estabilizante, etc., que se puede combinar para ser utilizado; y para las administraciones tópicas, una base, un excipiente, un lubricante, un agente conservante, etc.

5 El tipo de formulación de la composición de acuerdo con la presente invención se puede preparar de diversas maneras por medio de la combinación con un vehículo aceptable para uso farmacéutico descrito con anterioridad. Por ejemplo, para la administración oral, la composición se puede formular en forma de comprimidos, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes,
10 obleas, etc. Para las inyecciones, la composición se puede formular en ampollas de dosis unitarias o recipientes de dosis múltiples. La composición también se puede formular en soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, formulaciones de liberación sostenida, etc.

Mientras tanto, los ejemplos de vehículos, excipientes, y diluyentes
15 adecuados pueden incluir lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, xilitol, eritritol, maltitol, almidón, goma arábiga, alginato, gelatina, fosfato de calcio, silicato de calcio, celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua, hidroxibenzoato de metilo, propilo hidroxibenzoato, talco, estearato de magnesio, aceite mineral, etc. Además, la composición
20 puede contener además una carga, un anti-coagulante, un lubricante, un humectante, un agente aromatizante, un conservante, etc.

En forma adicional, la composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar en cualquier tipo de formulación seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, píldoras, polvos, gránulos, cápsulas,
25 suspensiones, medicamento líquido para uso interno, emulsiones, jarabes,

soluciones acuosas estériles, disolventes no acuosos, formulaciones liofilizadas y supositorios.

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

Además, el péptido se puede utilizar por medio de la mezcla con diversos vehículos aceptables para uso farmacéutico tales como solución salina fisiológica o disolventes orgánicos. Para aumentar la estabilidad o la capacidad de absorción, se pueden utilizar carbohidratos tales como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes tales como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular, u otros estabilizadores como fármacos farmacéuticos.

La dosis y la frecuencia de administración de la composición farmacéutica de la presente invención se determina por el tipo de principio o principios activos, junto con diversos factores tales como la enfermedad para tratar, la vía de administración, la edad del paciente, el sexo y el peso corporal, y la gravedad de la enfermedad.

La dosis efectiva total de la composición de la presente invención se puede administrar a un paciente en una dosis única o se puede administrar durante un largo período de tiempo en dosis múltiples de acuerdo con un

protocolo de tratamiento fraccionado. En la composición farmacéutica de la presente invención, el contenido de principio o principios activos puede variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad. En forma específica, la dosis diaria total del péptido de la presente invención puede ser de aproximadamente

5 0,0001 mg a 500 mg por 1 kg de peso corporal de un paciente. Sin embargo, la dosis eficaz del péptido se determina considerando diversos factores, que incluyen la edad del paciente, el peso corporal, el estado de salud, el sexo, la gravedad de la enfermedad, la dieta y la tasa de excreción, además de la vía de administración y la frecuencia de tratamiento de la composición

10 farmacéutica. En este sentido, los expertos en la materia pueden determinar con facilidad la dosis eficaz adecuada para el uso particular de la composición farmacéutica de la presente invención. La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención no está limitada en particular a la vía y el modo de formulación y administración, con la condición de que muestre los

15 efectos de la presente invención.

La composición farmacéutica de la presente invención muestra una excelente duración *in vivo* de la eficacia y la titulación, y por lo tanto el número y la frecuencia de administración de la preparación farmacéutica de la presente invención se puede reducir en forma significativa.

20 Incluso otro aspecto de la presente invención proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad diana, que incluye la administración del péptido aislado o de una composición que contiene el péptido aislado a un sujeto que lo necesite. La enfermedad diana puede ser un síndrome metabólico.

25 El péptido aislado, o la composición que contiene el mismo, el síndrome

metabólico y el tratamiento de los mismos son los mismos que se explicaron con anterioridad.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un sujeto sospechoso de tener un síndrome metabólico, y el sujeto sospechoso de tener un síndrome metabólico se refiere a mamíferos, que incluyen seres humanos, ratas, vacas, etc., que tienen o están en riesgo de desarrollar el síndrome metabólico, pero cualquier sujeto que puede ser tratado con el péptido anterior de la presente invención o la composición que contiene el mismo está incluido sin limitación.

El método terapéutico de la presente invención puede incluir la administración de una cantidad eficaz para uso farmacéutico de la composición farmacéutica que contiene el péptido. La dosis diaria total de la composición se puede determinar dentro del alcance del juicio médico apropiado por un médico, y la composición se puede administrar una o varias veces en dosis divididas por día. Sin embargo, para el propósito de la presente invención, la dosis eficaz para uso terapéutico específica de la composición para cualquier paciente particular se aplica con preferencia de manera diferente dependiendo de diversos factores, que incluyen el tipo y el grado de respuesta a conseguir, las composiciones específicas, que incluyen si se utilizan otros agentes en forma ocasional con el mismo, la edad del paciente, el peso corporal, el estado de salud, el sexo y la dieta, el tiempo y la vía de administración, la tasa de secreción de la composición, la duración del tratamiento, otros fármacos utilizados en combinación o en forma simultánea con las composiciones específicas, y factores similares bien conocidos en el campo médico.

Incluso otro aspecto de la presente invención proporciona el uso del

péptido aislado o composición que contiene el péptido en la preparación de un medicamento. El medicamento puede ser para la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico.

El péptido aislado o la composición y el síndrome metabólico son los mismos que se explicaron con anterioridad.

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, estos Ejemplos son solo para fines ilustrativos y la invención no pretende estar limitada por estos Ejemplos.

10 **Ejemplo 1: Preparación de agonistas triples**

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

[Tabla 1]

SEQ ID NO	Secuencia	información
1	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFIA WLVKGC	
2	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFIA WLVKGC	
3	HXQGTFTSDVSSYLLGQAAKQFIW LVKGGGPSSGAPPPSC	
4	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIA WLVKGC	
5	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIA WLVKGGGPSSGAPPPSC	

SEQ ID NO	Secuencia	información
6	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFVA WLLKGC	
7	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAKEFVA WLLKGC	
8	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVA WLLKGC	
9	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVA WLLAGC	
10	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAQEFVA WLLAGGGPSSGAPPPSC	
11	CAGEGTFTSDLSKYLDSRRQQLFVQ WLKAGGPSSGAPPPSHG	
12	CAGEGTFISDLSKYMDEQAVQLFVE WLMAGGPSSGAPPPSHG	
13	CAGEGTFISDYSIQLDEIAVQDFVEW LLAQKPSSGAPPPSHG	
14	CAGQGTFTSDYSIQLDEIAVRDFVE WLKNGGPSSGAPPPSHG	
15	CAGQGTFTSDLSKQMDEEAVRLFIE WLKNGGPSSGAPPPSHG	
16	CAGQGTFTSDLSKQMDSEAQQLFIE WLKNGGPSSGAPPPSHG	
17	CAGQGTFTSDLSKQMDEERAREFIE WLLAQKPSSGAPPPSHG	

SEQ ID NO	Secuencia	información
18	CAGQGTFTSDLSKQMDSERAREFIE WLKNTGPSSGAPPPSHG	
19	CAGQGTFTSDLSIQYDSEHQ RDFIE WLKDTGPSSGAPPPSHG	
20	CAGQGTFTSDLSIQYEEEAQQDFVE WLKDTGPSSGAPPPSHG	
21	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPPSSGQPPPS	Formación del anillo
22	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPPSSGQPPPS	Formación del anillo
23	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQ WLLAQKGKKNDWKHNIT	Formación del anillo
24	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQ WLKNGGPSSGAPPPS	Formación del anillo
25	HXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQ WLLDGGPSSGAPPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLDSRAAQDFVQ WLLDGGPSSGAPPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLDERACQDFVQ WLLDQGGPSSGAPPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAQEFVC WLLAQKGKKNDWKHNIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQ WLLNTC	Formación del anillo

SEQ ID NO	Secuencia	información
30	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAQ <u>K</u> EFVQ WLLDTC	Formación del anillo
31	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAC <u>K</u> EFVQ WLLAQ	Formación del anillo
32	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAC <u>K</u> DFVQ WLLDGGPSSGAPPPS	Formación del anillo
33	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLAQKC	Formación del anillo
34	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVN WLLAQKC	Formación del anillo
35	HXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLNTKC	Formación del anillo
36	HXQGTFTSDYSKYLC <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLNGGPSSGAPPPSG	Formación del anillo
37	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRQ <u>K</u> EFVQ WLLNGGPSSGAPPPSG	Formación del anillo
38	CAXQGTFTSDKSSYLDERAAQDFVQ WLLDGGPSSGAPPPSS	
39	HXQGTFTSDYSKYLDGQHAQCFVA WLLAGGGPSSGAPPPS	
40	HXQGTFTSDKSKYLDERACQDFVQ WLLDGGPSSGAPPPS	
41	HXQGTFTSDKSKYLDECAAQDFVQ WLLDGGPSSGAPPPS	

SEQ ID NO	Secuencia	información
42	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQ WLLDHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
43	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQ WLLDHCSSSGQPPPS	Formación del anillo
44	HGQGTFTSDCSKQLDGQAAQEFVA WLAGGPSSSGAPPPS	
45	HGQGTFTSDCSKYMDGQAAQDFVA WLAGGPSSSGAPPPS	
46	HGQGTFTSDCSKYLD <u>E</u> QHAQEFVA WLAGGPSSSGAPPPS	
47	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQEFVA WLAGGPSSSGAPPPS	
48	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQDFVN WLAGGPSSSGAPPPS	
49	CAXQGTFTSDYSICMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVN WLLNTK	Formación del anillo
50	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQ WLLDHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
51	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLNTC	Formación del anillo
52	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLDTC	Formación del anillo
53	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLAQC	Formación del anillo

SEQ ID NO	Secuencia	información
54	HXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVDW LLAEC	Formación del anillo
55	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNW LLAQC	Formación del anillo
56	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVN WLLAQC	Formación del anillo
57	HXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVNW LLNTC	Formación del anillo
58	HXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVQ WLLNTKC	Formación del anillo
59	CAXQGTFTSDYSICMDE <u>K</u> HQ <u>K</u> DFVN WLLNTK	Formación del anillo
60	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>K</u> HC <u>K</u> DFVN WLLNTK	Formación del anillo
61	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> AC <u>K</u> DFVN WLLNTK	Formación del anillo
62	CAXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQ WLLDGGPSSGAPPPS	
63	CAXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFV QWLLDGGPSSGAPPPS	
64	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>C</u> AA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSGQPPPS	Formación del anillo
65	HXQGTFTSDYSKCLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSGQPPPS	Formación del anillo

SEQ ID NO	Secuencia	información
66	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> DFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
67	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CA <u>A</u> <u>K</u> DFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
68	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
69	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> RAA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
70	YXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> DFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
71	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> RAC <u>K</u> DFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
72	YXQGTFTSDCSKYLD <u>E</u> RAA <u>K</u> DFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
73	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> CRA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
74	CAXQGTFTSDYSKCLD <u>E</u> KRA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
75	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> EFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
76	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRA <u>K</u> DFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo
77	YXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KAA <u>K</u> DFVQ WLLDHHPSSSGQPPPS	Formación del anillo

SEQ ID NO	Secuencia	información
78	HXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLDTKC	Formación del anillo
79	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVNW LLAQKC	Formación del anillo
80	HXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVDW LLAEKC	Formación del anillo
81	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLNTC	Formación del anillo
82	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLDTC	Formación del anillo
83	CAXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVN WLLAQC	Formación del anillo
84	CAXEGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVD WLLAEC	Formación del anillo
85	CAXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVN WLLAQC	Formación del anillo
86	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVN WLLAQC	Formación del anillo
87	CAXQGTFTSDYSIAMD <u>E</u> IHQ <u>K</u> DFVN WLLNTC	Formación del anillo
88	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLNTKC	Formación del anillo
89	CAXQGTFTSDYSKYLD <u>E</u> KRQ <u>K</u> EFVQ WLLDTKC	Formación del anillo

SEQ ID NO	Secuencia	información
90	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVN WLLAQKC	Formación del anillo
91	CAXEGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVD WLLAEKC	Formación del anillo
92	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVN WLLAQKC	Formación del anillo
93	CAXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RQ <u>K</u> EFVN WLLAQKC	Formación del anillo
94	CAXQGTFTSDYSIAMDE <u>I</u> HQ <u>K</u> DFVN WLLNTKC	Formación del anillo
95	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQ WLLCHHPSSGQPPPS	Formación del anillo
96	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQ WLLDHCPSSGQPPPS	Formación del anillo
97	YXQGTFTSDYSKYLDE <u>K</u> RA <u>K</u> EFVQ WLLDCHPSSGQPPPS	Formación del anillo
98	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVN WLLDHHPSSGQPPPS	Formación del anillo
99	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> DFVN WLLDHHPSSGQPPPS	Formación del anillo
100	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVQ WLLDQHPSSGQPPPS	Formación del anillo
101	YXQGTFTSDYSKALDE <u>K</u> AA <u>K</u> EFVN WLLDQHPSSGQPPPS	Formación del anillo

SEQ ID NO	Secuencia	información
102	Y X Q G T F T S D Y S K A L D <u>E</u> K A A <u>K</u> D F V N W L L D Q H P S S G Q P P P S C	Formación del anillo

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

Ejemplo 2: Medición de las actividades *in vitro* de agonistas triples

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

Cada una de las líneas celulares anteriores es una en la que los genes del receptor de GLP-1 humano, del receptor de GCG humano y del receptor de GIP humano se transformaron en ovario de hámster chino (CHO, por su sigla en inglés), respectivamente, y se pueden expresar en el mismo, y por lo tanto es adecuado para la medición de las actividades de GLP-1, GCG y GIP. En consecuencia, se midió la actividad para cada parte por el uso de la línea celular transformada respectiva.

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

0,00038 nM.

La solución de cultivo se eliminó de las células cultivadas CHO, en la que se expresó el receptor de GLP-1, y cada uno de los materiales diluidos en serie se añadió a las células CHO en una cantidad de 5 µl, respectivamente.

5 Después, se añadió una solución tampón que contenía anticuerpo de AMPc a la misma en una cantidad de 5 µl y se cultivó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió una mezcla de detección que contenía un tampón de lisis celular a la misma en una cantidad de 10 µl para la lisis de las células y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los
10 lisados de células, tras la terminación de la reacción, se aplicaron al kit de AMPc LANCE (PerkinElmer, EE.UU.) para calcular el valor de CE_{50} a través de AMPc acumulado, y los valores se compararon entre sí. Las potencias relativas en comparación con GLP-1 humano se muestran en la Tabla 2 a continuación.

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

La solución de cultivo se eliminó de las células cultivadas CHO, en las
20 que se expresó el receptor de GCG humano, y cada uno de los materiales diluidos en serie se añadió a las células CHO en una cantidad de 5 µl, respectivamente. Después, se añadió una solución de tampón que contenía anticuerpo de AMPc a la misma en una cantidad de 5 µl y se cultivó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió una mezcla de
25 detección que contenía un tampón de lisis celular a la misma en una cantidad

de 10 μ l para la lisis de las células y se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 90 minutos. Los lisados de células, tras la terminación de la reacción, se aplicó al kit de AMPc LANCE (PerkinElmer, EE.UU.) para calcular el valor de CE_{50} a través de AMPc acumulado, y los valores se compararon entre sí. Las potencias relativas en comparación con el GCG humano se muestran en la Tabla 2 a continuación.

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

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

[Tabla 2]

	Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido natural (%)		
SEQ ID NO	frente a GLP-1	frente a Glucagón	frente a GIP
1	3,2	< 0,1	< 0,1
2	5,9	< 0,1	< 0,1
3	1,8	< 0,1	< 0,1
4	8,5	< 0,1	< 0,1
5	42,1	< 0,1	< 0,1
6	17,0	< 0,1	< 0,1
7	13,7	< 0,1	< 0,1
8	14,2	0,10	< 0,1
9	32,1	0,13	< 0,1
10	46,0	< 0,1	< 0,1
11	1,4	< 0,1	< 0,1
12	0,4	< 0,1	< 0,1
13	< 0,1	< 0,1	< 0,1
14	28,0	< 0,1	< 0,1
15	79,2	< 0,1	< 0,1

	Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido natural (%)		
SEQ ID NO	frente a GLP-1	frente a Glucagón	frente a GIP
16	2,1	< 0,1	< 0,1
17	0,2	< 0,1	< 0,1
18	< 0,1	< 0,1	< 0,1
19	< 0,1	< 0,1	< 0,1
20	< 0,1	< 0,1	< 0,1
21	17,8	267	22,7
22	20,1	140	59,7
23	4,01	9,3	< 0,1
24	41,2	9,3	< 0,1
25	82,6	0,1	< 0,1
26	64,5	0,2	< 0,1
27	83,1	0,8	0,9
28	17,2	1,6	< 0,1
29	38,5	6,0	< 0,1
30	142	0,7	0,8
31	135	2,2	2,4

	Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido natural (%)		
SEQ ID NO	frente a GLP-1	frente a Glucagón	frente a GIP
32	151	1,7	8,8
33	24,5	< 0,1	10,4
34	19,1	0,92	0,6
35	7,5	< 0,1	1,3
36	37,4	0,39	0,2
37	236	6,21	2,2
38	2,3	-	-
39	13,9	0,53	< 0,1
40	75,2	< 0,1	< 0,1
41	34,3	< 0,1	< 0,1
42	33,9	205,8	7,8
43	12,6	88,4	3,70
44	1,3	< 0,1	< 0,1
45	6,6	< 0,1	< 0,1
46	1,4	< 0,1	< 0,1
47	2,4	< 0,1	< 0,1

	Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido natural (%)		
SEQ ID NO	frente a GLP-1	frente a Glucagón	frente a GIP
48	1,5	< 0,1	< 0,1
49	29,8	< 0,1	3,3
50	67,4	50,5	2,7
51	14,4	2,0	0,1
52	44,1	7,5	0,3
53	161	8,4	1,3
54	30,6	1,4	0,1
55	27,1	0,7	2,4
56	57,9	4,9	0,8
57	11,7	< 0,1	0,3
58	39,1	2,6	0,2
59	40,3	< 0,1	4,0
60	106,2	< 0,1	8,2
61	59,8	< 0,1	2,8
62	5,2	< 0,1	< 0,1
63	15,3	< 0,1	< 0,1

	Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido natural (%)		
SEQ ID NO	frente a GLP-1	frente a Glucagón	frente a GIP
64	64,6	60,1	92,9
65	95,4	25,2	11,6
66	15,8	172	17,2
67	28,5	46,2	39,8
68	27,9	8,8	107
69	24,3	9,6	62,8
70	15,1	71,3	64,4
71	90,1	12,7	94,7
72	11,5	1,0	1,6
73	22,6	5,4	3,0
74	12,9	0,9	1,0
75	35,1	8,5	18,0
76	10,3	47,6	11,7
77	38,7	12,2	35,5
78	51,0	14,0	0,12
79	41,5	4,9	1,4

	Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido natural (%)		
SEQ ID NO	frente a GLP-1	frente a Glucagón	frente a GIP
80	8,1	0,0	0,1
81	7,8	0,3	< 0,1
82	9,5	1,1	< 0,1
83	47,3	1,3	0,4
84	4,2	< 0,1	< 0,1
85	4,3	< 0,1	0,3
86	28,4	0,4	0,2
87	0,9	< 0,1	< 0,1
88	9,6	0,3	< 0,1
89	7,1	0,7	< 0,1
90	7,4	< 0,1	< 0,1
91	31,9	16,8	0,3
92	0,8	< 0,1	0,4
93	5,7	0,3	0,7
94	0,5	< 0,1	< 0,1
95	2,1	0,4	< 0,1

	Actividad <i>in vitro</i> en comparación con el péptido natural (%)		
SEQ ID NO	frente a GLP-1	frente a Glucagón	frente a GIP
96	34,4	194,8	5,2
97	10,5	62,8	2,6
98	28,1	8,2	47,1
99	20,9	14,9	57,7
100	42,2	12,7	118,5
101	23,2	13,9	40,1
102	23,3	29,5	58,0

Los análogos de glucagón novedosos preparados con anterioridad tienen la función de agonistas triples que pueden activar todos los receptores de GLP-1, los receptores de GIP y los receptores de glucagón, y por lo tanto

5 los análogos de glucagón se pueden utilizar como un material terapéutico para el tratamiento de pacientes con el síndrome metabólico que incluyen la diabetes y la obesidad.

A partir de lo anterior, un experto en la materia a la que pertenece la presente invención será capaz de entender que la presente invención se puede

10 llevar a cabo en otras formas específicas sin modificar los conceptos técnicos o características esenciales de la presente invención. En este sentido, las realizaciones representativas desveladas en el presente documento son solo

para fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitantes del alcance de la presente invención. Por el contrario, la presente invención se destina a cubrir no solamente las realizaciones ejemplares, sino también a diversas alternativas, modificaciones, equivalentes y otras realizaciones que pueden

5 estar incluidas dentro del espíritu y el alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.