



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **130717** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)
C07K 14/605 (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01)
A61P 3/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

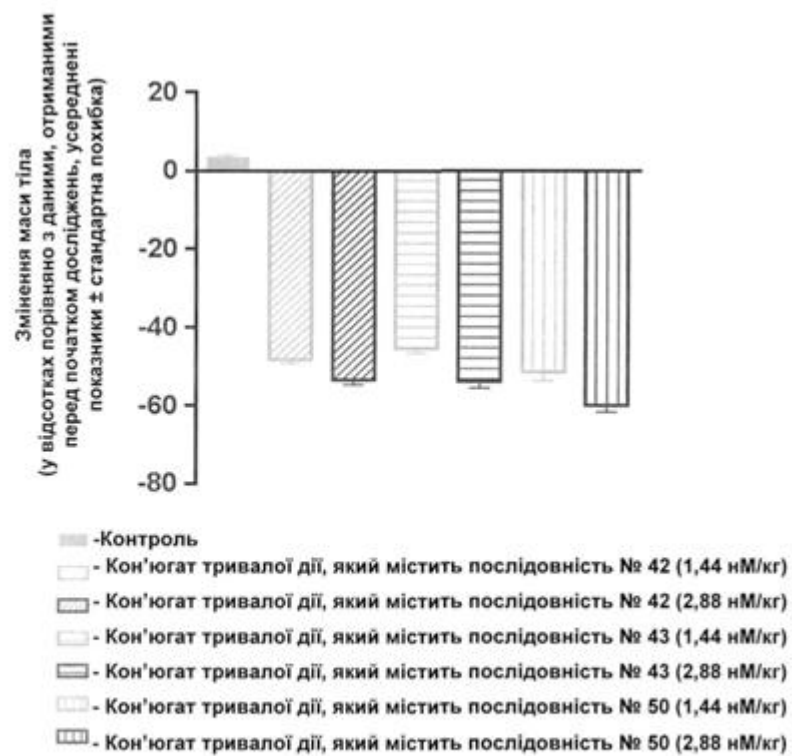
(21) Номер заявки: а 2018 07309 (22) Дата подання заявки: 30.12.2016 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 30.04.2026 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10-2015-0191082, 10-2016-0163737 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 31.12.2015, 02.12.2016 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: KR, KR (41) Публікація відомостей про заявку: 10.10.2018, Бюл.№ 19 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 29.04.2026, Бюл.№ 17 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/KR2016/015555, 30.12.2016	(72) Винахідник(и): Ох Их Им (KR), Лі Чон Сук (KR), Парк Йон Чін (KR), Лім Чхан Кі (KR), Чун Сун Йоуп (KR), Квон Се Чхан (KR) (73) Володілець (володільці): ХАНМІ ФАРМ. КО., ЛТД., 214, Muha-ro, Paltan-myeon, Hwaseong-si, 18536 Gyeonggi-do, Republic of Korea (KR) (74) Представник: Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2014/011738 A1, 09.01.2014 US 2013/116173 A1, 09.05.2013 US 2015/368310 A1, 24.12.2015 US 2012/288511 A1, 15.11.2012 WO 2016/049190 A1, 31.03.2016 US 2013/0203659 A1, 08.08.2013 US 2012/0329715 A, 27.12.2012 WO 2004/093823 A2, 04.11.2004 DRUCKER DANIEL J. et al. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. LANCET. 11.11 2006. Vol. 368. P. 1696-1705 KR 10-2014-0018462 A, 13.02.2014
---	---

(54) КОН'ЮГАТ ТРИВАЛОЇ ДІЇ ПОТРІЙНОГО АГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ГЛЮКАГОНУ GLP-1 ТА GIP

(57) Реферат:

Винахід стосується кон'югату тривалої дії потрійного агоніста, який активує рецептор глюкагону, GLP-1 та GIP, з Fc-ділянкою імуноглобуліну, та фармацевтичної композиції для профілактики або лікування метаболічного синдрому.

UA 130717 C2



Фіг. 1

Винахід стосується кон'югату тривалої дії потрійного агоніста, який має активні властивості, спрямовані до всіх рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP та шляхів його застосування.

Ожиріння та цукровий діабет, включаючи цукровий діабет другого типу є характерними метаболічними захворюваннями, які виникають у сучасному суспільстві. Ці захворювання вважаються в світі небезпечними для здоров'я факторами та супутні економічні витрати, обумовлені розповсюдженням цих хвороб зараз швидко зростають.

Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) та глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (GIP) є гормонами характерними шлунково-кишкового тракту та нейро- гормонами та беруть участь у регулюванні рівнів глюкози в крові відповідно до споживання їжі. Глюкагон є пептидним гормоном, який є продуктом секреції підшлункової залози та також є залученим до регулювання рівнів глюкози в крові разом з двома вищеописаними матеріалами.

GLP-1 є гормоном, який є продуктом секреції тонкого кишечника, стимульованої споживанням їжі. GLP-1 сприяє секреції інсуліну у підшлунковій залозі у кров глюкозозалежним чином та пригнічує секрецію глюкагону, тим самим сприяючи зниженню рівнів глюкози в крові. Також цей фермент відіграє роль в уповільненні травної дії у шлунково-кишковому тракті, діючи як фактор безпеки та зменшує кількість споживання їжі шляхом збільшення часу, потрібного для випорожнення перетравленої їжі у шлунково-кишковому тракті. Крім того, було повідомлено, що введення GLP-1 щурам призводить до пригнічення споживання їжі та зменшення маси тіла тварин та було підтверджено, що ці дії однаково виникають як у здоровому організмі, так і у стані ожиріння, що тим самим вказує на ефективність GLP-1, як засобу для лікування ожиріння.

GIP, один з гормонів шлунково-кишкового тракту, секреція якого, подібно до секреції GLP-1 відбувається внаслідок стимулювання до споживання їжі, є гормоном, який складається з 42 амінокислот та продуктом секреції кишкових К-клітин. Як було повідомлено, GIP виконує функції сприяння секреції інсуліну у підшлунковій залозі в залежності від рівня глюкози в крові та допомагає знизити цей рівень, виявляючи тим самим функцію підвищення активування GLP-1, протизапальну дію тощо.

Глюкагон утворюється у підшлунковій залозі у випадку, коли виникає падіння рівнів глюкози в крові завдяки таким причинам, як вживання ліків, захворювання, гормональна чи ферментативна недостатність тощо. Глюкагон надсилає сигнал до руйнування глікогену у печінці, яке викликає вивільнення глюкози та збільшує рівні глюкози в крові до звичайного рівня. Окрім підвищення рівнів глюкози в крові глюкагон також пригнічує апетит у тварин та людини та активує гормоно-чутливу ліпазу адипоцитів для сприяння руйнуванню жирів та енергетичним витратам, виявляючи тим самим дію, яка спрямована проти ожиріння.

У зв'язку з цим було проведено активні дослідження по розробці GLP-1, як терапевтичного засобу для лікування цукрового діабету та ожиріння з дією на основі регулювання цим гормоном рівнів глюкози в крові та його впливу на зменшення маси тіла. На даний час триває розробка ексендину-4, отриманого з отрути ящірки, амінокислотна тотожність якого до молекули GLP-1 складає приблизно 50 %, як терапевтичного засобу для лікування тих саме типів захворювань. Проте було повідомлено, що терапевтичні засоби, які містять GLP-1 та ексендин-4 виявляють побічні дії, як-то блювоту та нудоту (Syed YY., Drugs, 2015 Jul; 75 (10): 1141-52).

Додатково, для максимізації зменшення маси тіла та як альтернатива вище-описаному терапевтичному матеріалу на основі GLP-1 було здійснено інші дослідження, зосереджені на подвійних агоністах з активним властивостями, спрямованими як до рецепторів GLP-1, так і до глюкагонових рецепторів. В цих дослідженнях завдяки активуванню глюкагонових рецепторів було виявлено їх більшу ефективність у зменшенні маси тіла у порівнянні з обробкою лише одним існуючим гормоном GLP-1 (Jonathan W et al., Nat Chem Bio., 2009 Oct (5); 749-757).

Окрім того, у дослідженнях, присвячених потрійним агоністам, які одночасно мають активність до всіх рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону нещодавно було здійснено спробу збільшити час напівжиття цих потрійних агоністів шляхом заміщення їх амінокислотної послідовності з метою збільшення стійкості до дипептидилпептидази-IV (DPP-IV), яка розщеплює гормони шлунково-кишкового тракту для усунення їх активних властивостей з наступним додаванням ацильної групи до їх певної ділянки (Finan B et al., Nat Med., 2015 Jan; 21 (1): 27-36). Проте вплив досліджуваних сполук на активування трьох різних видів рецепторів був несуттєвим та не було виявлено жодного потрійного агоніста, який би мав до них різні рівні активності.

Відповідно залишається потреба у розробці нового матеріалу, здатного до високого рівня активування рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону та який також буде здатним регулювати рівні глюкози в крові та зменшувати масу тіла без викликання будь-якої побічної дії, як-то нудоти та блювоти.

Додатково також існує потреба у розробці нового матеріалу, який має різні відношення активності до рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону. Наприклад, існує зростаюча потреба у розробці матеріалу, який впливає на зменшення маси тіла, але має суттєво більший вплив на регулювання рівнів глюкози в крові завдяки великим рівням активності GLP-1 та GIP, але відносно низькою активністю глюкагону для отримання гіпоглікемічної дії; або матеріалу, який має високі активні властивості стосовно всіх трьох гормонів, тобто GLP-1, GIP та глюкагону та який, тим самим, має суттєво посилену дію на зменшення маси тіла.

Додатково слід зазначити, що GLP-1, GIP та глюкагон мають низьку стійкість *in vivo* та через цей недолік у разі терапевтичного застосування до людини їх необхідно вводити щодобово або двічі на добу.

Метою цього винаходу є отримання кон'югату пептиду, який має активні властивості, спрямовані до рецептора глюкагону, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP).

Іншою метою винаходу є отримання поліпептиду, який кодує цей кон'югат, вектора, який містить цей поліпептид та трансформанту, який містить цей поліпептид або вектор.

Іншою метою винаходу є отримання композиції, яка містить цей кон'югат.

Іншою метою винаходу є отримання способу лікування бажаного захворювання, який полягає у введенні пацієнту у разі потреби цього кон'югату або композиції, яка його містить.

Іншою метою винаходу є отримання застосування кон'югату або його композиції для застосування для отримання лікарського засобу.

Для досягнення вищезазначених цілей в одному аспекті винахід стосується кон'югату пептиду, який має активні властивості, спрямовані до рецептора глюкагону, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP).

У особливому втіленні цей кон'югат зображено у вигляді наведеної нижче Хімічної Формули 1:

Хімічна Формула 1

X-La-F

в якій:

X є пептидом, який має активні властивості, спрямовані до рецептора глюкагону, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP);

L є лінкером;

a є 0 або позитивним цілим числом, за умови, що у випадку, коли a дорівнює або перевищує 2, кожен L є незалежним один від одного; та

F є матеріалом, здатним підвищувати час напівжиття X.

У іншому особливому втіленні X є аналогом природного глюкагону зі зміненням, вибраним з групи, яка складається з заміщення, додавання, делеції, модифікації та їх комбінації та це змінення стосується принаймні однієї амінокислоти у послідовності природного глюкагону.

У іншому особливому втіленні ця амінокислотна послідовність з додаванням походить від амінокислотної послідовності природного білка GLP-1, амінокислотної послідовності природного білка GIP або амінокислотної послідовності природного ексендину-4.

У іншому особливому втіленні X є пептидом, який містить амінокислотну послідовність, наведену нижче у вигляді Загальної Формули 1:

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
(Загальна Формула 1, SEQ ID № 103)

в якій:

Xaa1 є гістидином (His, H), 4-імідазоацетилом (CA) або тирозином (Tyr, Y);

Xaa2 є гліцином (Gly, G), α -метил-глутаміною кислотою або Aib (аміноізомасляною кислотою);

Xaa3 є глутаміною кислотою (Glu, E) або глутаміном (Gln, Q);

Xaa7 є треоніном (Thr, T) або ізолейцином (Ile, I);

Xaa10 є лейцином (Leu, L), тирозином (Tyr, Y), лізином (Lys, K), цистеїном (Cys, C) або валіном (Val, V);

Xaa12 є лізином (Lys, K), серином (Ser, S) або ізолейцином (Ile, I);

Xaa13 є глутаміном (Gln, Q), тирозином (Tyr, Y), аланіном (Ala, A) або цистеїном (Cys, C);

Xaa14 є лейцином (Leu, L), метіоніном (Met, M) або тирозином (Tyr, Y);

Xaa15 є цистеїном (Cys, C), аспарагіною кислотою (Asp, D), глутаміною кислотою (Glu, E) або лейцином (Leu, L);

- Хаа16 є гліцином (Gly, G), глутаміною кислотою (Glu, E) або серином (Ser, S);
 Хаа17 є глутаміном (Gln, Q), аргініном (Arg, R), ізолейцином (Ile, I), глутаміною кислотою (Glu, E), цистеїном (Cys, C) або лізином (Lys, K);
 Хаа18 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), аргініном (Arg, R) або гістидином (His, H);
 5 Хаа19 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), цистеїном (Cys, C) або валіном (Val, V);
 Хаа20 є лізином (Lys, K), глутаміном (Gln, Q) або аргініном (Arg, R);
 Хаа21 є глутаміною кислотою (Glu, E), глутаміном (Gln, Q), лейцином (Leu, L), цистеїном (Cys, C) або аспарагіною кислотою (Asp, D);
 Хаа23 є ізолейцином (Ile, I) або валіном (Val, V);
 10 Хаа24 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), цистеїном (Cys, C), аспарагіном (Asn, N), аспарагіною кислотою (Asp, D) або глутаміною кислотою (Glu, E);
 Хаа27 є валіном (Val, V), лейцином (Leu, L), лізином (Lys, K) або метіоніном (Met, M);
 Хаа28 є цистеїном (Cys, C), лізином (Lys, K), аланіном (Ala, A), аспарагіном (Asn, N) або аспарагіною кислотою (Asp, D);
 15 Хаа29 є цистеїном (Cys, C), гліцином (Gly, G), глутаміном (Gln, Q), треоніном (Thr, T), глутаміною кислотою (Glu, E) або гістидином (His, H);
 Хаа30 є цистеїном (Cys, C), гліцином (Gly, G), лізином (Lys, K) або гістидином (His, H) або є відсутнім; та
 R1 є цистеїном (Cys, C), послідовністю GKKNDWKHNIT (SEQ ID № 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID № 107) або m-SSGQPPPS-n (SEQ ID № 108) або є відсутнім;
 20 в якій:
 m є -Cys-, -Pro- або -Gly-Pro-,
 n є -Cys-, -Gly-, -Ser- або -His-Gly- або є відсутнім.
 У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:
 25 Хаа14 є лейцином або метіоніном; та
 Хаа15 є цистеїном, аспарагіною кислотою або лейцином.
 У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:
 Хаа2 є гліцином, α-метил-глутаміною кислотою або Aib;
 Хаа7 є треоніном;
 30 Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;
 Хаа12 є лізином або ізолейцином;
 Хаа13 є тирозином, аланіном, глутаміном або цистеїном;
 Хаа14 є лейцином, цистеїном або метіоніном;
 Хаа15 є цистеїном, лейцином, глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою;
 35 Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, цистеїном, глутаміною кислотою або лізином;
 Хаа18 є аланіном, глутаміном, аргініном або гістидином;
 Хаа19 є аланіном, глутаміном, валіном або цистеїном;
 Хаа20 є лізином, аргініном або глутаміном;
 Хаа21 є глутаміною кислотою, глутаміном, лейцином, цистеїном або аспарагіною
 40 кислотою;
 Хаа23 є ізолейцином або валіном;
 Хаа24 є цистеїном, аланіном, глутаміном, аспарагіном, глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою; та
 Хаа27 є лейцином або лізином.
 45 У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:
 Хаа2 є гліцином, α-метил-глутаміною кислотою або Aib;
 Хаа7 є треоніном;
 Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;
 Хаа12 є лізином або ізолейцином;
 50 Хаа13 є тирозином, аланіном або цистеїном;
 Хаа14 є лейцином або метіоніном;
 Хаа15 є цистеїном або аспарагіною кислотою;
 Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 55 Хаа19 є аланіном, глутаміном або цистеїном;
 Хаа20 є лізином або глутаміном;
 Хаа21 є глутаміною кислотою, цистеїном або аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є валіном;
 Хаа24 є аланіном, глутаміном, цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою; та
 60 Хаа27 є лейцином або лізином.

У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:

Хаа2 є α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Хаа7 є треоніном;

Хаа10 є тирозином або цистеїном;

5 Хаа12 є лізином або ізолейцином;

Хаа13 є тирозином, аланіном або цистеїном;

Хаа14 є лейцином або метіоніном;

Хаа15 є цистеїном або аспарагіною кислотою;

Хаа16 є глутаміною кислотою;

10 Хаа17 є аргініном, ізолейцином, цистеїном або лізином;

Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;

Хаа19 є аланіном, глутаміном або цистеїном;

Хаа20 є лізином або глутаміном;

Хаа21 є глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою;

15 Хаа23 є валіном;

Хаа24 є глутаміном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;

Хаа27 є лейцином; та

Хаа28 є цистеїном, аланіном, аспарагіном або аспарагіною кислотою.

У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:

20 Хаа1 є гістидином або 4-імідазоацетилом;

Хаа2 є α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Хаа3 є глутаміном;

Хаа7 є треоніном;

Хаа10 є тирозином;

25 Хаа12 є ізолейцином;

Хаа13 є аланіном або цистеїном;

Хаа14 є метіоніном;

Хаа15 є аспарагіною кислотою;

Хаа16 є глутаміною кислотою;

30 Хаа17 є ізолейцином або лізином;

Хаа18 є аланіном або гістидином;

Хаа19 є глутаміном або цистеїном;

Хаа20 є лізином;

Хаа21 є аспарагіною кислотою;

35 Хаа23 є валіном;

Хаа24 є аспарагіном;

Хаа27 є лейцином;

Хаа28 є аланіном або аспарагіном;

Хаа29 є глутаміном або треоніном; та

40 Хаа30 є цистеїном або лізином або є відсутнім.

У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1:

Хаа2 є гліцином, α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Хаа3 є глутаміном;

Хаа7 є треоніном;

45 Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;

Хаа12 є лізином;

Хаа13 є тирозином;

Хаа14 є лейцином;

Хаа15 є аспарагіною кислотою;

50 Хаа16 є гліцином, глутаміною кислотою або серином;

Хаа17 є глутаміном, аргініном, цистеїном або лізином;

Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;

Хаа19 є аланіном або глутаміном;

Хаа20 є лізином або глутаміном;

55 Хаа21 є глутаміною кислотою, цистеїном або аспарагіною кислотою;

Хаа23 є валіном;

Хаа24 є аланіном, глутаміном або цистеїном;

Хаа27 є лейцином або лізином; та

Хаа29 є гліцином, глутаміном, треоніном або гістидином.

У іншому особливому втіленні X є пептидом, який містить амінокислотну послідовність, зображену у вигляді наведеної нижче Загальної Формули 2:

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 (Загальна Формула 2, SEQ ID № 104)

У Загальній Формулі 2:

Xaa1 є 4-імідазоацетилом, гістидином або тирозином;

Xaa2 є гліцином, α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Xaa10 є тирозином або цистеїном;

Xaa13 є аланіном, глутаміном, тирозином або цистеїном;

Xaa14 є лейцином, метіоніном або тирозином;

Xaa15 є аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою або лейцином;

Xaa16 є гліцином, глутаміною кислотою або серином;

Xaa17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, глутаміною кислотою, цистеїном або лізином;

Xaa18 є аланіном, глутаміном, аргініном або гістидином;

Xaa19 є аланіном, глутаміном, цистеїном або валіном;

Xaa20 є лізином, глутаміном або аргініном;

Xaa21 є цистеїном, глутаміною кислотою, глутаміном, лейцином або аспарагіною кислотою;

Xaa23 є ізолейцином або валіном;

Xaa24 є цистеїном, аланіном, глутаміном, аспарагіном або глутаміною кислотою;

Xaa28 є лізином, цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;

Xaa29 є гліцином, глутаміном, цистеїном або гістидином;

Xaa30 є цистеїном, гліцином, лізином або гістидином;

Xaa31 є проліном або цистеїном; та

Xaa40 є цистеїном або є відсутнім.

У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 2:

Xaa13 є аланіном, тирозином або цистеїном;

Xaa15 є аспарагіною кислотою або глутаміною кислотою;

Xaa17 є глутаміном, аргініном, цистеїном або лізином;

Xaa18 є аланіном, аргініном або гістидином;

Xaa21 є цистеїном, глутаміною кислотою, глутаміном або аспарагіною кислотою;

Xaa23 є ізолейцином або валіном;

Xaa24 є цистеїном, глутаміном або аспарагіном;

Xaa28 є цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;

Xaa29 є глутаміном, цистеїном або гістидином; та

Xaa30 є цистеїном, лізином або гістидином.

У іншому особливому втіленні X є пептидом, який містить амінокислотну послідовність, зображену у вигляді наведеної нижче Загальної Формули 3:

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 (Загальна Формула 3, SEQ ID № 105).

в якій:

Xaa1 є гістидином або тирозином;

Xaa2 є α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

Xaa13 є аланіном, тирозином або цистеїном;

Xaa17 є аргініном, цистеїном або лізином;

Xaa18 є аланіном або аргініном;

Xaa19 є аланіном або цистеїном;

Xaa21 є глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою;

Xaa24 є глутаміном або аспарагіном;

Xaa28 є цистеїном або аспарагіною кислотою;

Xaa29 є цистеїном, гістидином або глутаміном;

Xaa30 є цистеїном або гістидином;

Xaa31 є проліном або цистеїном; та

Xaa40 є цистеїном або є відсутнім.

У іншому особливому втіленні R1 є цистеїном, послідовністю GKKNDWKHNIT (SEQ ID № 106), CSSGQPPPS (SEQ ID № 109), GPSSGAPPPS (SEQ ID № 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID № 111), PSSGAPPPS (SEQ ID № 112), PSSGAPPPSG (SEQ ID № 113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID №

114), PSSGAPPPSS (SEQ ID № 115), PSSGQPPPS (SEQ ID № 116) або PSSGQPPPS (SEQ ID № 117) або є відсутнім.

У іншому особливому втіленні у Загальній Формулі 1-3 амінокислота у положенні 16 утворює кільце разом з N-кінцевою амінокислотою у положенні 20.

5 У іншому особливому втіленні X є пептидом, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з SEQ ID №№ 1-102.

У іншому особливому втіленні F вибрано з групи, яка складається з полімеру, жирної кислоти, холестерину, альбуміну та його фрагменту, альбумін-зв'язуючого матеріалу, полімеру з повторюючихся одиниць амінокислотної послідовності, антитіла, фрагмента антитіла, FcRn-зв'язуючого матеріалу, in vivo сполучної тканини, нуклеотиду, фібронектину, трансферину, сахариду, гепарину та еластину.

10 У іншому особливому втіленні F є полімером, вибраним з групи, яка складається з поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю, кополімеру етиленгліколю та пропіленгліколю, поліоксиетилованого поліолу, полівінілового спирту, полісахариду, декстрану, полівінілового етилового етеру, біорозкладаного полімеру, ліпідного полімеру, хітину, гіалуронової кислоти, олігонуклеотиду та їх комбінації.

У іншому особливому втіленні F є Fc - ділянкою імуноглобуліну.

У іншому особливому втіленні F є Fc - ділянкою IgG.

20 У іншому особливому втіленні L вибрано з групи, яка складається з пептиду, жирної кислоти, сахариду, полімеру, сполуки з низькою молекулярною масою, нуклеотиду та їх комбінацій.

У іншому особливому втіленні L є полімером, вибраним з групи, яка складається з поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю, кополімеру етиленгліколю та пропіленгліколю, поліоксиетилованого поліолу, полівінілового спирту, полісахариду, декстрану, полівінілового етилового етеру, біорозкладаного полімеру, ліпідного полімеру, хітину, гіалуронової кислоти, олігонуклеотиду та їх комбінації.

25 У іншому особливому втіленні L є поліетиленгліколем.

Інший аспект винаходу стосується полінуклеотиду, який кодує зазначений кон'югат, вектора, який містить цей полінуклеотид та трансформанту, який містить цей полінуклеотид або вектор.

Інший аспект винаходу стосується композиції, яка містить зазначений кон'югат.

30 У особливому втіленні ця композиція є фармацевтичною композицією.

У іншому особливому втіленні цю композицію призначено для запобігання або лікування метаболічного синдрому.

У іншому особливому втіленні метаболічний синдром може включати порушення механізму засвоєння глюкози, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонію, викликаний дисліпідемією артеріосклероз, атеросклероз, артеріосклероз або ішемічну хворобу серця.

Інший аспект винаходу стосується способу лікування бажаного захворювання, який полягає у введенні пацієнту у разі потреби зазначеного кон'югату або композиції, яка містить цей кон'югат.

40 У особливому втіленні цим захворюванням є метаболічний синдром.

Інший аспект винаходу стосується застосування зазначеного кон'югату або композиції, яка містить цей кон'югат для отримання лікарського засобу.

У особливому втіленні вказаний лікарський засіб призначено для профілактики або лікування метаболічного синдрому.

45 Кон'югат потрібного агоніста за винаходом має активні властивості, спрямовані до рецептора глюкагону, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP), отже його може бути застосовано для лікування метаболічного синдрому.

Стислий опис фігур.

50 На Фіг. 1 наведено гістограму з ілюстрацією результатів вимірювання змінень маси тіла у тваринній моделі ожиріння (миші) у дводенні інтервали під час введення кон'югата потрібного агоніста тривалої дії разом зі збагаченим жиром раціоном, яке для кожної тварини було здійснено раз на кожні дві доби протягом 28-добового періоду ($p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$) у порівнянні з контролем (введення носія) з допомогою однофакторного дисперсійного аналізу.

55 На Фіг. 2 наведено гістограму з ілюстрацією результатів вимірювання кількості брижового жиру у тваринній моделі ожиріння (миші) у дводенні інтервали під час введення кон'югата потрібного агоніста тривалої дії разом зі збагаченим жиром раціоном, яке для кожної тварини було здійснено раз на кожні дві доби протягом 28-добового періоду ($p < 0,05$, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$) у порівнянні з контролем (введення носія) з допомогою однофакторного дисперсійного аналізу.

Нижче буде надано більш детальний опис винаходу.

Слід зазначити, що кожне з наведених в цьому документі пояснень та зразкових втілень може бути застосовано й до інших пояснень та зразкових втілень, тобто всі комбінації різних описаних тут факторів належать до сфери застосування даного винаходу. Крім того, обсяг даного винаходу не повинен обмежуватися наведеним нижче специфічним розкриттям інформації.

За всією специфікацією даного винаходу застосовано не тільки звичайні одно- та трилітерні коди для позначення природних амінокислот, але й також трилітерні коди, які звичайно застосовують для позначення інших амінокислот, як-то α -аміноізомасляної кислоти (Aib), Sar (N-метилгліцину) та α -метил-глутамінової кислоти.

Також слід додати, що для зазначених тут амінокислот застосовано скорочення за номенклатурними правилами IUPAC-IUB, як наведено нижче:

аланін (Ala, A)	аргінін (Arg, R)
аспарагін (Asn, N)	аспарагінова кислота (Asp, D)
цистеїн (Cys, C)	глутамінова кислота (Glu, E)
глутамін (Gln, Q)	гліцин (Gly, G)
гістидин (His, H)	ізолейцин (Ile, I)
лейцин (Leu, L)	лізин (Lys, K)
метіонін (Met, M)	фенілаланін (Phe, F)
пролін (Pro, P)	серин (Ser, S)
треонін (Thr, T)	триптофан (Trp, W)
тирозин (Tyr, Y)	валін (Val, V)

Аспект винаходу стосується кон'югату пептиду, який активно впливає на рецептор глюкагону, рецептор глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептор глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP).

У заявленому винаході кон'югат пептиду, який активно впливає на рецептор глюкагону, рецептор GLP-1 та рецептор GIP може існувати в такій формі, в якій біосумісний матеріал кон'юговано з пептидом для підвищення його часу напівжиття *in vivo*. Біосумісний матеріал в цьому винаході може бути застосовано взаємозамінно з носієм.

Кон'югат пептиду за винаходом може виявляти збільшену тривалість ефективності у порівнянні з пептидом, який не зазнав кон'югації з носієм, отже цей кон'югат тут має назву "кон'югату тривалої дії".

Слід також додати, що цей кон'югат може мати неприродне походження.

У особливому втіленні за винаходом цей кон'югат зображено у вигляді наведеної нижче Хімічної Формули 1:

Хімічна формула 1

X-La-F

в якій:

X є пептидом, який має активні властивості, спрямовані до рецептора глюкагону, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP);

L є лінкером;

a є 0 або позитивним цілим числом, за умови, що у випадку, коли a дорівнює або перевищує 2, кожен L є незалежним один від одного; та

F є матеріалом, здатним підвищувати час напівжиття X.

У заявленому винаході вираз "пептид, який має активні властивості, спрямовані до рецептора глюкагону, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP)" може мати відношення до складової частини однієї зі сполук, яка є частиною вищезазначеного кон'югату. Зокрема цей пептид позначено літерою X у вищенаведеній Хімічній Формулі 1.

У заявленому винаході, пептид, який має активні властивості, спрямовані до всіх зазначених рецепторів, а саме до глюкагонового рецептора, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP) може бути застосовано взаємозамінно з потрійним агоністом.

Цей пептид може містити різні матеріали (наприклад різні пептиди) які мають суттєвий рівень активності до рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP.

Цей потрійний агоніст, який має суттєвий рівень активності до рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP може виявляти активність *in vitro*, яка складає 0,1 % або більше, 1 % або більше, 2 % або більше, 3 % або більше, 4 % або більше, 5 % або більше, 6 % або більше, 7 % або більше, 8 % або більше, 9 % або більше, 10 % або більше, 20 % або більше, 30 % або більше, 40 % або більше, 50 % або більше, 60 % або більше, 70 % або більше, 80 % або більше, 90 % або більше та 100 % або більше, до одного або більше рецепторів, звичайно, до двох або більше рецепторів та більш переважно, до всіх трьох рецепторів, вибраних серед рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP у порівнянні з природними лігандами відповідних рецепторів (природний глюкагон, природний GLP-1 та природний GIP) та без специфічного обмеження ними.

Спосіб вимірювання активних властивостей потрійного агоніста *in vitro* може мати відношення до Прикладу 2 за винаходом, але також без специфічного обмеження ним.

Спосіб вимірювання активних властивостей потрійного агоніста *in vitro* може мати відношення до Експериментального Прикладу 1 за винаходом, але без певного обмеження цим.

Слід зазначити, що потрійний агоніст відрізняється тим, що він має одну або більше з наступних активних властивостей i) - iii) тобто значну активність (активності), яка полягає у:

i) активуванні рецептора GLP-1; ii) активуванні глюкагонового рецептора; та iii) активуванні рецептора GIP.

Зокрема активування рецепторів може включати, наприклад, випадки, коли активність *in vitro* складає 0,1 % або більше, 1 % або більше, 2 % або більше, 3 % або більше, 4 % або більше, 5 % або більше, 6 % або більше, 7 % або більше, 8 % або більше, 9 % або більше, 10 % або більше, 20 % або більше, 30 % або більше, 40 % або більше, 50 % або більше, 60 % або більше, 70 % або більше, 80 % або більше, 90 % або більше та 100 % або більше у порівнянні з природними лігандами відповідних рецепторів, але без обмеження ними.

Додатково потрійний агоніст може бути такою сполукою, яка має збільшений час напівжиття *in vivo* у порівнянні з будь-яким з природних GLP-1, глюкагону та GIP, але без певного обмеження ними.

Вищезазначений аналог глюкагону може бути будь-якою природною сполукою, але без певного обмеження цим.

Зокрема виділений пептид може бути аналогом природного глюкагону, але без певного обмеження цим.

Природний аналог глюкагону за винаходом може містити пептиди, які мають принаймні одну відмінність у складі амінокислотної послідовності у порівнянні з послідовністю природного глюкагону; пептиди, які було змінено шляхом модифікації послідовності природного глюкагону та міметики природного глюкагону.

Слід додати, що природний глюкагон може мати, але без певного обмеження, наступну амінокислотну послідовність:

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 № 118)

Зокрема виділений пептид може бути аналогом природного глюкагону зі зміненням, вибраним з групи, яка складається з заміщення, додавання, делеції, модифікації та їх комбінації, принаймні однієї амінокислоти послідовності природного глюкагону, але без певного обмеження цим.

Заміщення амінокислоти також може включати як амінокислотне заміщення, так і заміщення неприродної сполуки.

Додавання також може бути здійснено на N-кінці та/або C-кінці пептиду. Слід зазначити, що довжина призначеної для додавання амінокислоти не є певним чином обмеженою, але може бути додано 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше та 11 чи більше амінокислот та у широкому сенсі це додавання може полягати у додаванні поліпептиду, але без певного обмеження цим.

Більш докладніше, цей аналог глюкагону може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше, 11 чи більше, 12 чи більше, 13 чи більше, 14 чи більше, 15 чи більше, 16 чи більше, 17 чи більше, 18 чи більше, 19 чи більше або 20 амінокислот вибрано з групи, яка складається з амінокислот у положеннях 1, 2, 3, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 та 29 амінокислотної послідовності природного глюкагону заміщено іншою амінокислотою та крім того, він може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи

більше або 11 чи більше амінокислот є незалежно або додатково доданими до її С-кінця, але без певного обмеження цим.

Більш докладніше, цей аналог глюкагону може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше, 11 чи більше, 12 чи більше, 13 чи більше, 14 чи більше, 15 чи більше, 16 чи більше, 17 чи більше, 18 чи більше або 19 амінокислот вибрано з групи, яка складається з амінокислот у положеннях 1, 2, 3, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 та 29 амінокислотної послідовності природного глюкагону заміщено іншою амінокислотою та крім того, він може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше або 11 чи більше амінокислот є незалежно або додатково доданими до її С-кінця, але без певного обмеження цим.

Більш докладніше, цей аналог глюкагону може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше, 11 чи більше, 12 чи більше, 13 чи більше, 14 чи більше, 15 чи більше, 16 чи більше або 17 амінокислот вибрано з групи, яка складається з амінокислот у положеннях 1, 2, 3, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 28 та 29 амінокислотної послідовності природного глюкагону заміщено іншою амінокислотою та крім того, він може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше або 11 чи більше амінокислот є незалежно або додатково доданими до її С-кінця, але без певного обмеження цим.

Більш докладніше, цей аналог глюкагону може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше, 11 чи більше, 12 чи більше, 13 чи більше або 14 амінокислот вибрано з групи, яка складається з амінокислот у положеннях 1, 2, 13, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 27, 28 та 29 амінокислотної послідовності природного глюкагону заміщено іншою амінокислотою та крім того, він може бути такою сполукою, в якій 1 чи більше, 2 чи більше, 3 чи більше, 4 чи більше, 5 чи більше, 6 чи більше, 7 чи більше, 8 чи більше, 9 чи більше, 10 чи більше або 11 чи більше амінокислот є незалежно або додатково доданими до її С-кінця, але без певного обмеження цим.

Амінокислоту для введення у вищезазначений природний глюкагон може бути вибрано з групи, яка складається з тирозину, α -метил-глутамінової кислоти, Aib, метіоніну, глутамінової кислоти, гістидину, лізину, лейцину, ізолейцину, глутаміну, валіну, гліцину, аланіну, цистеїну, серину, аланіну, аспарагінової кислоти та аргініну, але без певного обмеження цим.

Наприклад, призначена для додавання амінокислотна послідовність (послідовності) може бути принаймні однією амінокислотною послідовністю, отриманою з послідовності природного GLP-1, природного GIP або природного ексендину-4.

Аналог глюкагону або потрійний агоніст може містити внутрішньомолекулярний місток (наприклад, ковалентний перехресний зв'язок або нековалентний перехресний зв'язок) та звичайно, існувати у формі, яка містить кільце, наприклад, існувати з кільцем, утвореним між амінокислотами у положеннях 16 та 20 цього аналога глюкагону або потрійного агоніста, але без певного обмеження цими формами.

Необмежуючі приклади такого кільця також можуть включати лактамний місток (або лактамне кільце).

Також цей аналог глюкагону або потрійний агоніст включає всі подібні сполуки, які було модифіковано таким чином, щоб вони містили кільце або амінокислоту, здатну утворювати кільце у бажаному положенні.

Наприклад, аналог глюкагону або потрійний агоніст може бути такою сполукою, але без обмеження нею, в якій пару амінокислот у положеннях 16 та 20 заміщено глутаміновою кислотою або лізином, які можуть, відповідно, утворювати кільце.

Це кільце може бути утворено між бічними амінокислотними ланцюгами всередині аналога глюкагону або потрійного агоніста; наприклад, але без обмеження, воно може мати вигляд лактамного кільця між бічним ланцюгом лізину та бічним ланцюгом глутамінової кислоти.

Приклади аналога глюкагону, отриманого шляхом поєднання цих способів можуть включати, але без обмеження, пептиди, чиї амінокислотні послідовності відрізняються принаймні однією амінокислотою від амінокислотних послідовностей природного глюкагону та в яких видалено N-кінцевий α -карбон з одночасним збереженням активних властивостей, спрямованих до рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP тощо. Аналоги прийнятного для винаходу природного глюкагону може бути отримано шляхом поєднання різних способів їх отримання.

Також, стосовно потрійного агоніста за винаходом слід додати, але без обмеження, що частину амінокислот може бути заміщено іншими амінокислотами або неприродними сполуками для уникнення впізнавання цієї сполуки пептидазою та підвищення часу напівжиття потрійного агоніста *in vivo*.

5 Зокрема цей пептид може бути пептидом зі збільшеним часом напівжиття *in vivo* з метою уникнення впізнавання цієї сполуки пептидазою та в якому це досягнуто шляхом заміщення другої амінокислотної послідовності потрійного агоніста, але до цих змінень також включено без обмежень й будь-яке амінокислотне заміщення або модифікація, здійснене для уникнення

10 Додатково ця модифікація для отримання аналогів природного глюкагону може включати всі модифікації із застосуванням амінокислот L- або D-типу та/або неприродних амінокислот; та/або модифікації природних послідовностей, наприклад, модифікації функціональної групи бічного ланцюга, утворення внутрішньомолекулярних ковалентних зв'язків (наприклад, утворення кільця між бічними ланцюгами), метилювання, ацилювання, убіквитинілювання, 15 фосфорилування, аміногексанацію, біотинілювання тощо.

Також ця модифікація може включати всі модифікації із залученням додавання однієї або кількох амінокислот до N- та/або C-кінця природного глюкагону.

Під час такого заміщення або додавання амінокислот може бути застосовано не лише 20 амінокислот, які звичайно зустрічаються у складі білків людини, але й також атипові або неприродні амінокислоти. Джерелами придбання атипових амінокислот можуть бути компанії Sigma-Aldrich, ChemPep Inc. та Genzyme Pharmaceuticals. Пептиди, які містять ці амінокислоти та типові пептидні послідовності може бути синтезовано та придбано у промислових постачальників, як-то, наприклад, American Peptide Company, Bachem (США) або Anygen (Південна Корея).

25 Також пептид за винаходом може бути отримано у вигляді варіанту, в якому здійснено хімічну модифікацію його N- та/або C-кінця тощо або захист цих кінців пептиду від дії протеаз *in vivo* шляхом можливого додавання до них органічних груп або амінокислот з одночасним підвищенням стійкості цієї сполуки.

Зокрема у випадку хімічно синтезованого пептиду його N- та C-кінці є електрично 30 зарядженими та тим самим їх може бути ацетильовано та/або амідовано, але без певного обмеження цим.

Додатково пептид за винаходом може включати всі зазначені сполуки у власній пептидній формі або у вигляді її солі (наприклад, її фармацевтично прийнятної солі) або сольвату. Також цей пептид може існувати у будь-якій фармацевтично прийнятній формі.

35 Тип цієї солі не є певним чином обмеженим, проте вона переважно є ефективною та безпечною для пацієнта, наприклад, але без обмеження, для ссавця. Термін "фармацевтично прийнятний" мати відношення до матеріалу, який може бути ефективно застосовано для призначеного вживання в межах фармако-медичного рішення без викликання надмірної токсичності, подразнення, алергічних реакцій тощо.

40 Як тут застосовано, термін "фармацевтично прийнятна сіль" має відношення до солі, отриманої з фармацевтично прийнятних неорганічних кислот, органічних кислот чи основ. Приклади прийнятних кислот для отримання цих солей можуть включати соляну кислоту, бромну кислоту, сірчану кислоту, азотну кислоту, перхлорну кислоту, фумарову кислоту, малеїнову кислоту, фосфорну кислоту, гліколеву кислоту, молочну кислоту, саліцилову кислоту, 45 бурштинову кислоту, толуол-р-сульфонову кислоту, винну кислоту, оцтову кислоту, лимонну кислоту, метансульфонову кислоту, мурашину кислоту, бензойну кислоту, малонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, бензол- сульфонову кислоту тощо. Приклади солей, отриманих з прийнятних основ можуть містити лужні метали, як-то натрій, калій тощо та лужноземельні метали, як-то магній, амоній тощо.

50 Як тут застосовано, термін "сольват" має відношення до комплексу, утвореного між пептидом за винаходом або його сіллю та молекулою розчинника.

У особливому втіленні X може бути пептидом, який містить амінокислотну послідовність, наведену нижче у вигляді Загальної Формули 1:

55 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
(Загальна Формула 1, SEQ ID № 103)

У вищенаведеній Загальній Формулі 1:

Xaa1 є гістидином (His, H), 4-імідазоацетилом (CA) або тирозином (Tyr, Y);

Xaa2 є гліцином (Gly, G), α-метил-глутаміною кислотою або Aib;

60 Xaa3 є глутаміною кислотою (Glu, E) або глутаміном (Gln, Q);

Хаа7 є треоніном (Thr, T) або ізолейцином (Ile, I);
 Хаа10 є лейцином (Leu, L), тирозином (Tyr, Y), лізином (Lys, K), цистеїном (Cys, C) або валіном (Val, V);
 Хаа12 є лізином (Lys, K), серином (Ser, S) або ізолейцином (Ile, I);
 5 Хаа13 є глутаміном (Gln, Q), тирозином (Tyr, Y), аланіном (Ala, A) або цистеїном (Cys, C);
 Хаа14 є лейцином (Leu, L), метіоніном (Met, M) або тирозином (Tyr, Y);
 Хаа15 є цистеїном (Cys, C), аспарагіновою кислотою (Asp, D), глутаміновою кислотою (Glu, E) або лейцином (Leu, L);
 Хаа16 є гліцином (Gly, G), глутаміновою кислотою (Glu, E) або серином (Ser, S);
 10 Хаа17 є глутаміном (Gln, Q), аргініном (Arg, R), ізолейцином (Ile, I), глутаміновою кислотою (Glu, E), цистеїном (Cys, C) або лізином (Lys, K);
 Хаа18 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), аргініном (Arg, R) або гістидином (His, H);
 Хаа19 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), цистеїном (Cys, C) або валіном (Val, V);
 Хаа20 є лізином (Lys, K), глутаміном (Gln, Q) або аргініном (Arg, R);
 15 Хаа21 є глутаміновою кислотою (Glu, E), глутаміном (Gln, Q), лейцином (Leu, L), цистеїном (Cys, C) або аспарагіновою кислотою (Asp, D);
 Хаа23 є ізолейцином (Ile, I) або валіном (Val, V);
 Хаа24 є аланіном (Ala, A), глутаміном (Gln, Q), цистеїном (Cys, C), аспарагіном (Asn, N), аспарагіновою кислотою (Asp, D) або глутаміновою кислотою (Glu, E);
 20 Хаа27 є валіном (Val, V), лейцином (Leu, L), лізином (Lys, K) або метіоніном (Met, M);
 Хаа28 є цистеїном (Cys, C), лізином (Lys, K), аланіном (Ala, A), аспарагіном (Asn, N) або аспарагіновою кислотою (Asp, D);
 Хаа29 є цистеїном (Cys, C), гліцином (Gly, G), глутаміном (Gln, Q), треоніном (Thr, T), глутаміновою кислотою (Glu, E) або гістидином (His, H);
 25 Хаа30 є цистеїном (Cys, C), гліцином (Gly, G), лізином (Lys, K) або гістидином (His, H) або є відсутнім;
 R1 є цистеїном (Cys, C), послідовністю GKKNDWKHNIT (SEQ ID № 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID № 107) або m-SSGQPPPS-n (SEQ ID № 108) або є відсутнім;
 в якій:
 30 m є -Cys-, -Pro- або -Gly-Pro-;
 n є -Cys-, -Gly-, -Ser- або -His-Gly- або є відсутнім.
 Наприклад, потрійний агоніст може бути таким, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 1-102; та послідовність, яка (суттєво) складається з амінокислотної послідовності, вибраної з групи, як складається, але без обмеження, з послідовностей SEQ ID №№ 1-102.
 35 Додатково, хоча в цьому винаході застосовано вираз "пептид, який складається з певної послідовності SEQ ID №" це не виключає наявності мутації, яка може траплятися внаслідок додавання незначущої (некодуючої) послідовності перед або поза амінокислотною послідовністю, яка відповідає певному SEQ ID № або наявності мутації, яка може природно траплятися або його "тихої мутації" доки цей пептид буде зберігати ту ж саме активність або
 40 активність, відповідну до активності пептиду, який складається з амінокислотної послідовності, позначеної відповідним номером SEQ ID № та навіть у разі наявності додавання до цієї послідовності або її мутації це також звичайно належить до сфери застосування даного винаходу.
 45 Вищенаведене також може бути застосовано й в інших особливих втіленнях або аспектах за винаходом, але без обмеження цим.
 Як правило слід зазначити, що у вищенаведеній Загальній Формулі 1 амінокислота, позначена, як Хаа14 може бути лейцином або метіоніном та Хаа15 може бути цистеїном, аспарагіновою кислотою або лейцином.
 50 Приклади такого пептиду можуть також включати пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 1-12, 14-17 та 21-102 або пептид, який (суттєво) складається з цієї послідовності, але без певного обмеження цим.
 Цей пептид може суттєво активувати, але без певного обмеження, принаймні один з
 55 рецепторів глюкагону, GLP-1 та GIP. Зокрема цей пептид може бути пептидом, який суттєво активує рецептор GLP-1 або додатково активує рецептор глюкагону та/або рецептор GIP, але без певного обмеження цим.
 Переважніше цей пептид може бути наведено у вищенаведеній Загальній Формулі 1,
 в якій:
 60 Хаа2 є гліцином, α-метил-глутаміновою кислотою або Aib;

- Хаа7 є треоніном;
 Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;
 Хаа12 є лізином або ізолейцином;
 Хаа13 є тирозином, аланіном, глутаміном або цистеїном;
 5 Хаа14 є лейцином, цистеїном або метіоніном;
 Хаа15 є цистеїном, лейцином, глутаміновою кислотою або аспарагіновою кислотою;
 Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, цистеїном, глутаміновою кислотою або лізином;
 Хаа18 є аланіном, глутаміном, аргініном або гістидином;
 Хаа19 є аланіном, глутаміном, валіном або цистеїном;
 10 Хаа20 є лізином, аргініном або глутаміном;
 Хаа21 є глутаміновою кислотою, глутаміном, лейцином, цистеїном або аспарагіновою кислотою;
 Хаа23 є ізолейцином або валіном;
 Хаа24 є цистеїном, аланіном, глутаміном, аспарагіном, глутаміновою кислотою або
 15 аспарагіновою кислотою; та
 Хаа27 є лейцином або лізином, але без певного обмеження цим.
 Більш переважно у вищенаведеній Загальній Формулі 1:
 Хаа2 є гліцином, α -метил-глутаміновою кислотою або Aib;
 Хаа7 є треоніном;
 20 Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;
 Хаа12 є лізином або ізолейцином;
 Хаа13 є тирозином, аланіном або цистеїном;
 Хаа14 є лейцином або метіоніном;
 Хаа15 є цистеїном або аспарагіновою кислотою;
 25 Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 Хаа19 є аланіном, глутаміном або цистеїном;
 Хаа20 є лізином або глутаміном;
 Хаа21 є глутаміновою кислотою, цистеїном або аспарагіновою кислотою;
 30 Хаа23 є валіном;
 Хаа24 є аланіном, глутаміном, цистеїном, аспарагіном або аспарагіновою кислотою; та
 Хаа27 є лейцином або лізином, але без певного обмеження цим.
 Більш переважно у вищенаведеній Загальній Формулі 1:
 Хаа2 є α -метил-глутаміновою кислотою або Aib;
 35 Хаа7 є треоніном;
 Хаа10 є тирозином або цистеїном;
 Хаа12 є лізином або ізолейцином;
 Хаа13 є тирозином, аланіном або цистеїном;
 Хаа14 є лейцином або метіоніном;
 40 Хаа15 є цистеїном або аспарагіновою кислотою;
 Хаа16 є глутаміновою кислотою;
 Хаа17 є аргініном, ізолейцином, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 Хаа19 є аланіном, глутаміном або цистеїном;
 45 Хаа20 є лізином або глутаміном;
 Хаа21 є глутаміновою кислотою або аспарагіновою кислотою;
 Хаа23 є валіном;
 Хаа24 є глутаміном, аспарагіном або аспарагіновою кислотою;
 Хаа27 є лейцином; та
 50 Хаа28 є цистеїном, аланіном, аспарагіном або аспарагіновою кислотою.
 Переважно у вищенаведеній Загальній Формулі 1:
 Хаа1 є гістидином або 4-імідазоацетилом;
 Хаа2 є α -метил-глутаміновою кислотою або Aib;
 Хаа3 є глутаміном;
 55 Хаа7 є треоніном;
 Хаа10 є тирозином;
 Хаа12 є ізолейцином;
 Хаа13 є аланіном або цистеїном;
 Хаа14 є метіоніном;
 60 Хаа15 є аспарагіновою кислотою;

Хаа16 є глютаміною кислотою;
 Хаа17 є ізолейцином або лізином;
 Хаа18 є аланіном або гістидином;
 Хаа19 є глютаміном або цистеїном;

5 Хаа20 є лізином;
 Хаа21 є аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є валіном;
 Хаа24 є аспарагіном;
 Хаа27 є лейцином;
 10 Хаа28 є аланіном або аспарагіном;
 Хаа29 є глютаміном або треоніном; та
 Хаа30 є цистеїном або лізином або є відсутнім.

Більш переважно, але без певного обмеження, у вищенаведеній Загальній Формулі 1:

Хаа2 є гліцином, α-метил-глютаміною кислотою або Aib;

15 Хаа3 є глютаміном;
 Хаа7 є треоніном;
 Хаа10 є тирозином, цистеїном або валіном;
 Хаа12 є лізином;
 Хаа13 є тирозином;
 20 Хаа14 є лейцином;
 Хаа15 є аспарагіною кислотою;
 Хаа16 є гліцином, глютаміною кислотою або серином;
 Хаа17 є глютаміном, аргініном, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 25 Хаа19 є аланіном або глютаміном;
 Хаа20 є лізином або глютаміном;
 Хаа21 є глютаміною кислотою, цистеїном або аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є валіном;
 Хаа24 є аланіном, глютаміном або цистеїном;
 30 Хаа27 є лейцином або лізином; та
 Хаа29 є гліцином, глютаміном, треоніном або гістидином;

Ці пептиди можуть мати відношення до випадку, коли пептид має суттєві рівні активування як рецептора GLP-1, так і рецептора глюкагону або більше рівні активування цих рецепторів у порівнянні з рівнем активування рецептора GIP; до випадку, коли пептид має суттєві рівні активування всіх трьох рецепторів, тобто рецепторів GLP-1, глюкагону та GIP; до випадку, коли пептид має суттєві рівні активування рецептора GLP-1 та рецептора GIP та більші рівні їх активування у порівнянні з рівнем активування рецептора глюкагону; але без певного обмеження цим.

У випадку, коли пептид має суттєві рівні активування як рецептора GLP-1, так і рецептора GIP та більші рівні їх активування у порівнянні з рівнем активування рецептора глюкагону стає можливим отримання пептид з більш покращеною можливістю регулювання рівнів глюкози в крові разом з ефектом зменшення маси тіла, тоді якщо цей пептид має суттєві рівні активування всіх трьох рецепторів, тобто рецепторів GLP-1, глюкагону та GIP то існує корисна перевага у можливості максимізації ефекту зменшення маси тіла, але слід додати, що ці дії є не певним чином обмеженими.

Приклади цього пептиду можуть включати пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 8, 9, 21 до 37, 39, 42, 43, 49-61, 64-83, 85, 86, 88, 89, 91-93 та 95-102; або пептид, який (суттєво) складається з цих послідовностей, але без певного обмеження цим.

50 У особливому втіленні цей пептид може містити амінокислотну послідовність, наведену нижче у вигляді Загальної Формули 2.

Хаа1-Хаа2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Хаа10-Ser-Lys-Хаа13-Хаа14-Хаа15-Хаа16-Хаа17-Хаа18-Хаа19-Хаа20-Хаа21-Phe-Хаа23-Хаа24-Trp-Leu-Leu-Хаа28-Хаа29-Хаа30-Хаа31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Хаа40 (Загальна Формула 2, SEQ ID № 104)

55 в якій:

Хаа1 є 4-імідазоацетилом, гістидином або тирозином;
 Хаа2 є гліцином, α-метил-глютаміною кислотою або Aib;
 Хаа10 є тирозином або цистеїном;
 Хаа13 є аланіном, глютаміном, тирозином або цистеїном;
 60 Хаа14 є лейцином, метіоніном або тирозином;

- Хаа15 є аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою або лейцином;
 Хаа16 є гліцином, глутаміною кислотою або серином;
 Хаа17 є глутаміном, аргініном, ізолейцином, глутаміною кислотою, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном, глутаміном, аргініном або гістидином;
 5 Хаа19 є аланіном, глутаміном, цистеїном або валіном;
 Хаа20 є лізином, глутаміном або аргініном;
 Хаа21 є цистеїном, глутаміною кислотою, глутаміном, лейцином або аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є ізолейцином або валіном;
 10 Хаа24 є цистеїном, аланіном, глутаміном, аспарагіном або глутаміною кислотою;
 Хаа28 є лізином, цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;
 Хаа29 є гліцином, глутаміном, цистеїном або гістидином;
 Хаа30 є цистеїном, гліцином, лізином або гістидином;
 Хаа31 є проліном або цистеїном; та
 15 Хаа40 є цистеїном або є відсутнім.
 Більш переважно у вищенаведеній Загальній Формулі 2:
 Хаа13 є аланіном, тирозином або цистеїном;
 Хаа15 є аспарагіною кислотою або глутаміною кислотою;
 Хаа17 є глутаміном, аргініном, цистеїном або лізином;
 20 Хаа18 є аланіном, аргініном або гістидином;
 Хаа21 є цистеїном, глутаміною кислотою, глутаміном або аспарагіною кислотою;
 Хаа23 є ізолейцином або валіном;
 Хаа24 є цистеїном, глутаміном або аспарагіном;
 Хаа28 є цистеїном, аспарагіном або аспарагіною кислотою;
 25 Хаа29 є глутаміном, цистеїном або гістидином; та
 Хаа30 є цистеїном, лізином або гістидином.
 Приклади цього пептиду можуть включати пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 21, 22, 42, 43, 50, 64-77 та 95-102; більш переважно пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 21, 22, 42, 43, 50, 64-77 та 95-102; або пептид, який (суттєво) складається з цих послідовностей, але без певного обмеження цим.
 У особливому втіленні цей пептид може містити амінокислотну послідовність, наведену нижче у вигляді Загальної Формули 3.
 30 Хаа1-Хаа2-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 (Загальна Формула 3, SEQ ID № 105)
 в якій:
 Хаа1 є гістидином або тирозином;
 Хаа2 є α-метил-глутаміною кислотою або Aib;
 40 Хаа13 є аланіном, тирозином або цистеїном;
 Хаа17 є аргініном, цистеїном або лізином;
 Хаа18 є аланіном або аргініном;
 Хаа19 є аланіном або цистеїном;
 Хаа21 є глутаміною кислотою або аспарагіною кислотою;
 45 Хаа24 є глутаміном або аспарагіном,
 Хаа28 є цистеїном або аспарагіною кислотою;
 Хаа29 є цистеїном, гістидином або глутаміном;
 Хаа30 є цистеїном або гістидином;
 Хаа31 є проліном або цистеїном; та
 50 Хаа40 є цистеїном або є відсутнім.
 Приклади цього пептиду можуть включати пептид, який містить амінокислотну послідовність, вибрану з групи, яка складається з послідовностей SEQ ID №№ 21, 22, 42, 43, 50, 64-71, 75-77 та 96-102; або пептид, який (суттєво) складається з цих послідовностей, але без певного обмеження цим.
 55 Додатково у вищенаведеній Загальній Формулі 1 радикал R1 може бути цистеїном, послідовністю GKNDWKHNIT (SEQ ID № 106), CSSGQPPPS (SEQ ID № 109), GPSSGAPPPS (SEQ ID № 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID № 111), PSSGAPPPS (SEQ ID № 112), PSSGAPPPSG (SEQ ID № 113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID № 114), PSSGAPPPSS (SEQ ID № 115), PSSGQPPPS (SEQ ID № 116) або PSSGQPPPS (SEQ ID № 117) або бути відсутнім, але без певного обмеження цим.
 60

Також пептид за винаходом може бути синтезовано із застосуванням добре відомого в цій галузі способу відповідно за його довжиною, наприклад із застосуванням автоматизованого синтезатора пептидів та його може бути отримано з допомогою технологій генної інженерії.

Зокрема цей пептид за винаходом може бути отримано з допомогою стандартного способу синтезу, системи рекомбінантної експресії або будь-якого іншого відомого в цій галузі способу. Відповідно пептид за винаходом може бути синтезовано з допомогою багатьох способів, включаючи, наприклад, способи, які описано нижче:

(а) спосіб синтезу пептиду із застосуванням поступового твердофазного або рідкофазного процесу або збірки фрагмента з наступним виділенням та очищенням кінцевого пептидного продукту; або

(b) спосіб отримання експресії конструкції нуклеїнової кислоти, яка кодує бажаний пептид у клітині - хазяїні та відновлення продукту експресії з культури клітин-хазяїв; або

((c) спосіб отримання безклітинної експресії *in vitro* конструкції нуклеїнової кислоти, яка кодує пептид та відновлення звідти продукту експресії; або

спосіб отримання пептидних фрагментів із застосуванням будь-якого поєднання способів (а), (b) та (c), отримання пептиду шляхом зчеплення цих пептидних фрагментів з наступним відновленням пептиду.

У вищезазначеному кон'югаті, F є матеріалом, який може збільшувати час напівжиття X, тобто пептиду, який має активні властивості, спрямовані до рецептора глюкагону, рецептора GLP-1 та рецептора GIP та він відповідає складу функціональної групи, яка складає кон'югат за винаходом.

Компоненти F та X можуть бути зв'язаними між собою ковалентним або нековалентним хімічним зв'язком або через лінкер L із застосуванням ковалентного або нековалентного хімічного зв'язку або їх комбінації.

Матеріал, який може збільшувати час напівжиття X може бути біосумісним матеріалом, наприклад, вибраним з групи, яка складається з полімеру, жирної кислоти, холестерину, альбуміну та його фрагменту, альбумін-зв'язуючого матеріалу, полімеру з повторюючихся одиниць амінокислотної послідовності, антитіла, фрагмента антитіла, FcRn-зв'язуючого матеріалу, *in vivo* сполучної тканини, нуклеотиду, фібрoneктину, трансферину, сахариду, гепарину та еластину, але без певного обмеження цим.

Зазначений еластин може бути людським тропоеластиним, який є водорозчинним попередником та він також може бути певною послідовністю тропоеластину або полімеру, який складається з певних повторюючихся одиниць такого матеріалу, наприклад, включаючи всі поліпептидні аналоги еластину, але без певного обмеження цим.

Приклади зазначеного полімеру може бути вибрано з групи, яка складається з поліетиленгліколю (ПЕГ), поліпропіленгліколю, кополімеру етиленгліколю та пропіленгліколю, поліоксиетилевого поліолу, полівінілового спирту, полісахариду, декстрану, полівінілового етилового етеру, біорозкладаного полімеру, ліпідного полімеру, хітину, гіалуронової кислоти, олігонуклеотиду та їх комбінації, але без певного обмеження цим.

Зазначений поліетиленгліколь охоплює всі форми гомополімерів етиленгліколю, кополімерів ПЕГ, та монометил-заміщених полімерів ПЕГ (мПЕГ) без специфічного обмеження ними.

Додатково цей біосумісний матеріал може містити, але без обмеження, поліамінокислоту, як-то, але без обмеження, полілізин, поліаспарагінову та поліглутамінову кислоту.

Зазначена жирна кислота може бути такою, яка має зв'язувальну спорідненість до альбуміну *in vivo*, але без певного обмеження цим.

У особливому втіленні FcRn-зв'язуючий матеріал може бути Fc - ділянкою імуноглобуліну та більш переважно, але без обмеження, Fc - ділянкою імуноглобуліну IgG.

Принаймні один амінокислотний бічний ланцюг всередині пептиду за винаходом може бути прикріплено до біосумісного матеріалу для збільшення його розчинності та/або часу напівжиття *in vivo* та/або збільшення його біосумісності. Ці модифікації можуть зменшувати виведення терапевтичних білків та пептидів.

Біосумісний полімер може бути водорозчинним (амфipатичним чи гідрофільним) та/або нетоксичним та/або фармацевтично прийнятним.

F може бути безпосередньо приєднано до X (тобто а дорівнює 0 у Хімічній Формулі 1) або може бути приєднано з допомогою лінкера (L).

Зокрема, але без обмеження, L може бути пептидним або непептидним лінкером.

Якщо L є пептидним лінкером, то він може містити одну або більше амінокислот, наприклад, 1-1000 амінокислот, але без певного обмеження цим. В цьому винаході для приєднання F та X може бути застосовано, але без обмеження, різні відомі пептидні лінкери (включаючи,

наприклад, лінкер [GS]x, лінкер [GGGS]x та лінкер [GGGS]x тощо, в яких x є натуральним числом та складає принаймні 1.

У заявленому винаході термін "непептидний лінкер" включає біосумісний полімер, до якого приєднано принаймні дві повторюючихся одиниці. Замість пептидного зв'язку, ці одиниці, які повторюються з'єднано між собою з допомогою будь-якого ковалентного зв'язку. Цей непептидний лінкер може бути однією структурою, яка знаходиться в основі функціональної групи кон'югату за винаходом та яку позначено літерою L у вищезазначеній Хімічній формулі 1.

Структур La за Хімічною формулою 1 може бути одна чи більше та кожна з них може бути незалежною від іншої у випадку, коли a складає 2 або більше.

Як тут застосовано, термін "непептидний лінкер" може бути застосовано взаємозамінно з терміном "непептидний полімер".

Додатково у особливому втіленні зазначений кон'югат може бути таким, в якому структури F та X є ковалентно зв'язаними між собою з допомогою непептидного лінкера, який має дві хімічно активні кінцеві групи, відповідно приєднані до пептиду X, який звичайно є пептидним лікарським засобом та до ділянки F, яка звичайно є Fc - ділянкою імуноглобуліну.

Як правило, непептидний лінкер може бути вибрано з групи, яка складається з жирної кислоти, сахариду, полімеру, сполуки з низькою молекулярною масою, нуклеотиду та їх комбінації.

Непептидний лінкер може бути вибрано з групи, яка складається, але без певного обмеження, з поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю, кополімеру етиленгліколю та пропіленгліколю, поліоксетилованого поліолу, полівінілового спирту, полісахариду, декстрану, полівінілового етилового етеру, біорозкладаного полімеру, як-то полілактидної кислоти (ПЛА) та полілактид-ко-гліколіду (ПЛГА), ліпідного полімеру, хітину, гіалуронової кислоти, олігонуклеотиду та їх комбінації. У більш особливому втіленні непептидним полімером може бути поліетиленгліколь, але без обмеження цим. Також в цій галузі відомі також і похідні вищезазначених матеріалів та похідні, як може бути легко утворено на технологічному рівні, який належать до сфери застосування цього винаходу.

Непептидним лінкером, призначеним для застосування за винаходом може бути, але без обмеження, будь-який полімер, який має стійкість до протеаз *in vivo*. Молекулярна маса цього непептидного полімеру може знаходитися в межах 1-100 кДа та переважно вона складає, але без обмеження, 1-20 кДа. Також слід зазначити, що непептидний лінкер за винаходом, який приєднано до поліпептиду, відповідно позначеного літерою F може містити не лише один тип полімеру, але й також і комбінацію різних типів полімерів.

У особливому втіленні обидва кінці непептидного лінкеру може бути відповідно приєднано до аміногрупи або до тілової групи поліпептиду F, наприклад, до Fc - ділянки імуноглобуліну або до аміногрупи або до тілової групи X.

Як правило, цей непептидний полімер може містити хімічно активну групу, яку може бути приєднано до F (наприклад, до Fc - ділянки імуноглобуліну) та до X відповідно на обох її кінцях та звичайно вона є хімічно активною групою, яку може бути приєднано до аміногрупи, розташованої на N-кінці або лізину або тілової групи цистеїну X або аміногрупи, розташованої на N-кінці або лізину або тілової групи цистеїну F (наприклад, Fc - ділянки імуноглобуліну), але ця хімічно активна група не є певним чином обмеженою.

Також слід зазначити, що хімічно активну групу непептидного полімеру, яку може бути приєднано до Fc - ділянки імуноглобуліну та X може бути вибрано з групи, яка складається, але без обмеження, з альдегідної групи, малеїмідної групи та сукцинімідної похідної.

У вищезазначених прикладах альдегідна група може включати, але без обмеження, пропіональдегідну або бутиральдегідну групу.

Як сукцинімідну похідну у вищезазначених прикладах може бути застосовано, але без обмеження, сукцинімідилвалерат, сукцинімідилметилбутаноат, сукцинімідил- метилпропіонат, сукцинімідилбутаноат, сукцинімідилпропіонат, N-гідроксисукцинімід, гідроксисукцинімідил, сукцинімідилкарбоксиметил або сукцинімідилкарбонат.

Непептидний лінкер може бути приєднано до X та F з допомогою зазначених хімічно активних груп, але ці хімічно активні групи не є певним чином обмеженими.

Також слід зазначити, що кінцевий продукт, отриманий внаслідок відновного алкілування через альдегідний зв'язок є стійкішим за той, який було приєднано з допомогою амідного зв'язку. Альдегідна реакційна група вибірково вступає в реакцію з N-кінцем в умовах низького pH, тоді як при високому pH (наприклад, pH 9,0) вона може утворювати ковалентний зв'язок з лізиновим залишком.

Реакційні групи на обох кінцях непептидного лінкеру можуть бути однаковими або відрізнятися між собою, наприклад, на одному кінці може бути надано малеїмідну реакційну

групу та на іншому кінці може бути надано альдегідну, пропіональдегідну або бутиральдегідну реакційну групу. Проте, допоки F, який звичайно є Fc - ділянкою імуноглобуліну, може бути приєднано до X ці хімічно активні групи є не певним чином обмеженими.

Наприклад, як реакційну групу на одному кінці непептидний лінкер може мати малеїмідну групу та на іншому кінці він може мати альдегідну групу, пропіональдегідну групу або бутиральдегідну групу тощо.

У разі, якщо як непептидний полімер застосовано поліетиленгліколь, який має хімічно активну гідроксигрупу на обох власних кінцях, то з допомогою відомих хімічних реакцій цю гідроксигрупу може бути активовано для взаємодії з різними реакційними групами або для отримання білкового кон'югату тривалої дії за винаходом може бути застосовано поліетиленгліколь з наявною у продажу модифікованою хімічно активною групою.

У особливому втіленні непептидний полімер може бути таким, який може бути приєднано до цистеїнового залишку X та більш переважно його може бути приєднано до -SH групи цистеїну, але без обмеження цим.

У разі, якщо застосовано малеїмід-ПЕГ-альдегід, то малеїмідну групу може бути приєднано до -SH групи X з допомогою тіоетерного зв'язку та альдегідну групу може бути приєднано до F переважно через -NH₂ групи Fc-ділянки імуноглобуліну шляхом відновного алкілювання, але без обмеження цим та вищенаведені приклади є лише втіленнями.

Також слід додати, але лише у вигляді втілення, що реакційну групу непептидного полімеру у вищезазначеному кон'югаті може бути приєднано й до групи -NH₂, розташованої на N-кінці Fc-ділянки імуноглобуліну.

Термін "Fc-ділянка імуноглобуліну" у заявленому винаході має відношення до ділянки, яка містить сталу ділянку важкого ланцюга 2 (CH₂) та/або сталу ділянку важкого ланцюга 3 (CH₃), виключаючи змінні ділянки важкого та легкого ланцюгів імуноглобуліну. Fc - ділянка імуноглобуліну може бути однією структурою, яка створює складову білкового кон'югату за винаходом.

Fc - ділянка імуноглобуліну може містити шарнірну ділянку у сталій ділянці важкого ланцюга, але без обмеження цим. Також слід зазначити, що Fc - ділянка імуноглобуліну за винаходом може бути подовженою Fc - ділянкою, яка містить частину або повнорозмірну сталу ділянку важкого ланцюга 1 (CH₁) та/або сталу ділянку легкого ланцюга 1 (CL₁), виключаючи змінні ділянки важкого та легкого ланцюгів імуноглобуліну, допоки ця Fc - ділянка імуноглобуліну буде зберігати суттєво ту ж саме дію або покращену дію у порівнянні з ділянкою природного типу. Також слід зазначити, що Fc - ділянка імуноглобуліну за винаходом може бути ділянкою з видаленням досить довгої частини амінокислотної послідовності, відповідної домену CH₂ та/або CH₃.

Наприклад, Fc - ділянка імуноглобуліну за винаходом може бути, але без обмеження, 1) доменом CH₁, доменом CH₂, доменом CH₃ та доменом CH₄; 2) доменом CH₁ та доменом CH₂; 3) доменом CH₁ та доменом CH₃; 4) доменом CH₂ та доменом CH₃; 5) поєднанням одного або двох чи більше доменів, вибраних з домену CH₁, домену CH₂, домену CH₃, домену CH₄ та шарнірної ділянки імуноглобуліну (або частини цієї шарнірної ділянки); та 6) димером між кожним доменом сталої ділянки важкого ланцюга та сталої ділянки легкого ланцюга.

Додатково у особливому втіленні Fc - ділянка імуноглобуліну може знаходитися в димерній формі та одну молекулу X може бути ковалентно з'єднано з такою димерною ділянкою, причому Fc - ділянку імуноглобуліну та X може бути зв'язано між собою з допомогою непептидного полімеру. Слід додати, що також можливим, але без обмеження, є симетричне приєднання двох молекул X до Fc - ділянки, яка знаходиться в димерній формі.

Також слід зазначити, що Fc - ділянка імуноглобуліну за винаходом включає не лише природну амінокислотну послідовність, але й також і похідну такої послідовності. Похідна амінокислотної послідовності має відношення до амінокислотної послідовності, яка відрізняється принаймні одним амінокислотним залишком завдяки наявності делеції, вставки, консервативного чи неконсервативного заміщення або комбінації цих змінень.

Наприклад, як прийнятні ділянки для модифікації може бути застосовано амінокислотні залишки у положеннях 214-238, 297-299, 318-322 або 327-331, які, як відомо, знаходяться в кон'югації з Fc - ділянкою імуноглобуліну.

Також можливо й застосування інших різних похідних, включаючи похідні з делецією ділянки, здатної утворювати дисульфідний зв'язок або делецією певних амінокислотних залишків на N-кінці природної Fc - ділянки імуноглобуліну або з додаванням метіонінового залишку до N-кінця цієї природної Fc - ділянки. Додатково для усунення ефекторної функції може бути здійснено делецію в ділянці зв'язування комплементу, як-то в ділянці зв'язування C1q та в ділянці залежної від антитіл клітинно- опосередкованої цитотоксичності (ADCC).

Способи отримання таких похідних послідовності Fc - ділянки імуноглобуліну наведено в Міжнародних Патентних Публікаціях №№ WO 97/34631, WO 96/32478 тощо.

В цій галузі також відомо про амінокислотні заміни у білках та пептидах, які не повністю змінюють їх активність (H. Neurath, R. L. Hill, The Proteins ("Білки"), Academic Press, New York, 1979). Подібними замінами, які найбільш часто виникають є заміни в обох напрямках типу Ala/Ser, Val/Ile, Asp/Glu, Thr/Ser, Ala/Gly, Ala/Thr, Ser/Asn, Ala/Val, Ser/Gly, Thy/Phe, Ala/Pro, Lys/Arg, Asp/Asn, Leu/Ile, Leu/Val, Ala/Glu та Asp/Gly. В залежності від випадку Fc - ділянку може бути модифіковано шляхом фосфорилювання, сульфатування, акрилювання, глікозилювання, метилювання, фарнезилювання, ацетилювання, амідуювання тощо.

Вищеописані похідні Fc - ділянки виявляють біологічну активність, ідентичну подібній активності Fc - ділянки за винаходом та вони можуть мати покращену структурну стійкість проти нагрівання, впливу pH тощо.

Також слід зазначити, що Fc - ділянку імуноглобуліну може бути отримано з природних форм, виділених *in vivo* з людини або тварин, як-то корів, кіз, свиней, мишей, кроликів, хом'яків, щурів, морських свинок тощо або вона може бути рекомбінантною Fc - ділянкою імуноглобуліну, отриманою з трансформованих тваринних клітин або клітин мікроорганізмів або їх похідних. В цьому разі Fc - ділянку може бути отримано з природного імуноглобуліну шляхом виділення цілого імуноглобуліну з живого організму людини або тварини та наступної обробки цього виділеного імуноглобуліну протеазою. У разі обробки цілого імуноглобуліну папаїном відбувається його розщеплення на фрагменти Fab та Fc, а у разі такої обробки пепсином відбувається його розщеплення на фрагменти Fc' та F(ab)₂. Фрагменти Fc або Fc' може бути виділено із застосуванням ексклюзійної хроматографії тощо. У більш особливому втіленні, Fc - ділянкою імуноглобуліну є рекомбінантна Fc - ділянка імуноглобуліну, яку було отримано з мікроорганізму, в якому відбувається експресія Fc - ділянки людського походження.

Додатково слід зазначити, що Fc - ділянка імуноглобуліну може існувати у вигляді природних гліканів, гліканів, які було збільшено або зменшено у порівнянні з природним типом цих сполук або вона може існувати у деглікозильованій формі. Це збільшення, зменшення або усунення гліканів з Fc-ділянкою імуноглобуліну може бути здійснено із застосуванням загальноприйнятих способів, як-то хімічного способу, ферментативного способу та генно-інженерного способу із застосуванням мікроорганізму. Fc - ділянка імуноглобуліну, яку було отримано шляхом усунення з неї гліканів виявляє суттєве зменшення зв'язувальної спорідненості до C1q та зменшення або втрату залежної від антитіл цитотоксичності або комплемент-залежної цитотоксичності, отже вона не викликає небажаних імунних відповідей *in vivo*. В цьому разі, деглікозилювана або аглікозилювана Fc - ділянка імуноглобуліну може бути більш прийнятною формою для задоволення основної мети винаходу, як носій лікарського засобу.

Як тут застосовано, термін "деглікозилювання" має відношення до ферментативного усунення цукрових груп з Fc - ділянки та термін "аглікозилювання" має відношення до неглікозилюваної Fc - ділянки, утвореної у прокаріотичних організмах, звичайно, у *E. coli*.

Слід зазначити, що Fc - ділянку імуноглобуліну може бути отримано з людини або інших тварин, включаючи корів, кіз, свиней, мишей, кроликів, хом'яків, щурів та морських свинок та у більш особливому втіленні її отримують з людини.

Додатково слід зазначити, що Fc-ділянку імуноглобуліну (Ig) може бути отримано з імуноглобулінів IgG, IgA, IgD, IgE, IgM або їх комбінацій або гібридів. У переважному втіленні вона є отриманою з імуноглобулінів IgG або IgM, які є одними з найбільш поширених білків у крові людини та у більш переважному втіленні її отримують з імуноглобуліну IgG, який, як відомо, збільшує час напівжиття ліганд-зв'язуючих білків. У більш переважному втіленні ця Fc - ділянка імуноглобуліну є Fc- ділянкою імуноглобуліну IgG4 Fc та у більш переважному втіленні ця Fc - ділянка імуноглобуліну IgG4 є аглікозилюваною Fc - ділянкою, отриманою з людського імуноглобуліну IgG4, але без обмеження цим.

Зокрема, як тут застосовано, термін "комбінація" означає, що поліпептиди, які кодують однокланові Fc - ділянки імуноглобуліну однакового походження приєднано до однокланового поліпептиду іншого походження з утворенням димеру чи мультимеру. Таким чином, цей димер або мультимер може бути утворено з двох чи кількох фрагментів, вибраних з групи, яка складається з Fc - фрагментів IgG, IgA, IgM, IgD та IgE.

Також слід зазначити, що вищезазначений кон'югат може мати покращену довготривалість дії у порівнянні з природним GLP-1, GIP або глюкагоном або у порівнянні з X у разі відсутності модифікації F та, окрім вищеописаних, ці кон'югати включають також ті, які знаходяться всередині біорозкладаних наночастинок.

Інший аспект винаходу стосується полінуклеотиду, який кодує зазначений кон'югат, вектора, який містить цей полінуклеотид та трансформанту, який містить цей полінуклеотид або вектор, який містить цей полінуклеотид.

Зазначений кон'югат є таким саме, як описано вище.

5 Зазначений полінуклеотид може бути таким, який кодує кон'югат у вигляді злитого (гібридного) білка.

Також слід зазначити, що виділений полінуклеотид, який кодує цей кон'югат в межах цього винаходу містить полінуклеотидну послідовність з тотожністю до відповідної послідовності, яка складає 75 % або більше, переважно 85 % або більше, переважно 90 % або більше та

10 переважніше 95 % або більше.
Як тут застосовано, термін "гомологія" є показником подібності послідовності до амінокислотної послідовності дикого типу або послідовності нуклеїнової кислоти дикого типу та порівняння цієї гомології може бути здійснено неозброєним оком або із застосуванням наявної в

15 продажу програми для такого порівняння. У разі застосування наявної у продажу комп'ютерної програми цю гомологію між двома чи більше послідовностями може бути виражено у відсотковому вигляді та обчислено відсоток тотожності між суміжними послідовностями.
Як тут застосовано, термін "рекомбінантний вектор" має відношення до конструкції ДНК, в

20 якій полінуклеотид, який кодує бажаний пептид, наприклад, кон'югат, є функціонально зв'язаним з відповідною регуляторною послідовністю для отримання експресії бажаного білка, кон'югату у клітині-хазяїні.
Ця регуляторна послідовність містить промотор, здатний до розпочинання транскрипції, будь-яку операторну послідовність для регулювання цієї транскрипції, послідовність, яка кодує відповідний домен зв'язування мРНК з рибосомою та послідовність регулювання закінчення транскрипції та трансляції. Після трансформації у прийнятній клітині-хазяїні цей рекомбінантний

25 вектор може бути піддано реплікації або він може функціонувати незалежно від генома хазяїна чи його може бути вставлено в цей геном.
Застосований у винаході рекомбінантний вектор може мати будову, яка не є певним чином обмеженою доки він буде здатним до реплікації у клітині-хазяїні та його може бути побудовано із застосуванням будь-якого відомого в цій галузі вектора. Приклади такого

30 звичайно застосованого вектора можуть включати природні або рекомбінантні плазміди, косміди, віруси та бактеріофаги. Призначені для застосування за винаходом вектори не є певним чином обмеженими та може бути застосовано будь-який відомий в цій галузі вектор експресії.
Цей рекомбінантний вектор застосовано для трансформації клітини – хазяїна щоб надати їй

35 можливість виробляти кон'югат за винаходом. Також ці трансформовані клітини, як частину заявленого винаходу може бути застосовано для ампліфікації фрагментів нуклеїнових кислот та векторів або вони можуть бути культивованими клітинами або клітинними лініями, застосованими у рекомбінантному виробленні зазначеного кон'югату за винаходом.
Як тут застосовано, термін "трансформація" має відношення до процесу введення у клітину-

40 хазяїна рекомбінантного вектора, який містить полінуклеотид, який кодує бажаний білок, що тим самим дозволяє відбуватися експресії білка, закодованого в цьому полінуклеотиді у клітині-хазяїні. Доки може бути здійснено експресію трансформованого полінуклеотиду в клітині-хазяїні не має значення місце його розташування в цій клітині, тобто не має особливого значення чи буде його вставлено у хромосому клітини - хазяїна або чи буде його розташовано у

45 цій хромосомі або поза нею та винахід охоплює обидва випадки такого розташування.
Також цей полінуклеотид включає ДНК та РНК, які кодують бажаний білок. Цей полінуклеотид може бути введено у будь-якій формі доки його може бути введено у клітину-хазяїна та здійснено його експресію в цій клітині. Наприклад, цей полінуклеотид може бути введено у клітину-хазяїна у вигляді касети експресії, яка є генетичною конструкцією, яка містить

50 всі потрібні для самостійної експресії необхідні елементи. Звичайно ця касета експресії може містити промотор, функціонально зв'язаний з цим полінуклеотидом, домен зв'язування з рибосомою та сигнал термінації транскрипції. Ця касета експресії також може існувати у вигляді здатного до самостійної реплікації вектора експресії. Додатково слід зазначити, що цей полінуклеотид може бути введено у клітину-хазяїна "як він є" та функціонально зв'язаним з

55 послідовністю, необхідної для його експресії у клітині-хазяїні, але без обмеження цим.
Додатково, як тут застосовано, термін "функціонально зв'язаний" має відношення до функціонального зв'язку між промоторною послідовністю, яка викликає та опосередковує транскрипцію полінуклеотиду, який кодує бажаний пептид, тобто кон'югат за винаходом та вищезазначену генну послідовність.

Прийнятний для застосування за винаходом хазяїн може не бути певним чином обмеженим допоки в ньому може відбуватися експресія полінуклеотиду за винаходом. Прикладами цих прийнятних хазяїв можуть бути бактерії, які належать до роду *Escherichia* як-то *E. coli*; бактерії, які належать до роду *Bacillus* як-то *Bacillus subtilis*; бактерії, які належать до роду *Pseudomonas*, як-то *Pseudomonas putida*; дріжджі, як-то *Pichia pastoris*, *Saccharomyces cerevisiae* та *Schizosaccharomyces pombe*; клітини комах, як-то *Spodoptera frugiperda* (Sf9) та тваринні клітини, як-то клітинні лінії CHO, COS та BSC.

Інший аспект винаходу стосується композиції, яка містить зазначений кон'югат.

Цей кон'югат є таким саме, як описано вище.

Зокрема ця композиція може бути фармацевтичною композицією та більш переважно вона може бути фармацевтичною композицією для профілактики або лікування метаболічного синдрому.

Як тут застосовано, термін "профілактика" має відношення до всіх активних властивостей, які пригнічують або затримують метаболічний синдром та які отримано шляхом введення вищезазначеного кон'югату або композиції, яка його містить та термін "лікування" має відношення до всіх активних властивостей, які покращують або корисно змінюють симптоми метаболічного синдрому та які отримано шляхом введення вищезазначеного кон'югату або композиції, яка його містить.

Як тут застосовано, термін "введення" має відношення до введення певної речовини суб'єкту із застосуванням прийнятного способу та шлях введення цієї композиції може бути будь-яким загальноприйнятним шляхом, як забезпечує її доставку до цілі, наприклад, але без обмеження, це може бути здійснено з допомогою внутрішньочеревного введення, внутрішньовенного введення, внутрішньом'язового введення, підшкірного введення, внутрішньошкірного введення, перорального введення, місцевого введення, інтраназального введення, внутрішньолегеневого введення, внутрішньоректального введення тощо.

Як тут застосовано, термін "метаболічний синдром" має відношення до симптому, коли різні захворювання, які виникають завдяки хронічному метаболічному розладу виникають окремо або у поєднанні. У певних прикладах, захворювання, які належать до метаболічного синдрому можуть охоплювати, але без обмеження, порушення механізму засвоювання глюкози, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонію, викликаний дисліпідемією артеріосклероз, атеросклероз, артеріосклероз та ішемічну хворобу серця.

Як тут застосовано, термін "ожиріння" має відношення до розладу організму з накопиченням надлишкового жиру та ожиріння у людини, як правило, встановлюють, коли її індекс маси тіла (BMI; тобто величина маси тіла (кг), розділена на квадрат зросту (м) складає 25 або більше. Ожиріння найчастіше виникає завдяки дисбалансу енергії через надлишкове споживання їжі порівняно до споживання енергії протягом тривалого періоду часу. Ожиріння є метаболічним захворюванням, яке вражає весь організм, збільшує можливість розвитку цукрового діабету та гіперліпідемії, підвищує ризик захворюваності на сексуальну дисфункцію, артрит та серцево-судинні захворювання та в деяких випадках пов'язане з розвитком раку.

Фармацевтична композиція за винаходом також може містити фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач. Цей фармацевтично прийнятний носій, наповнювач або розріджувач може мати штучне походження.

Як тут застосовано, термін "фармацевтично прийнятний" має відношення до властивостей, які мають достатній рівень для досягнення лікувальної дії та не викликають несприятливих дій та які може бути легко визначено фахівцем в цій галузі на основі чинників, добре відомих у медицині, як-то типу захворювання, віку, маси тіла, стану здоров'я, статі, чутливості до лікарського засобу пацієнта, шляху, способу та частоти введення, тривалості лікування, змішуваності ліків або їх одночасного введення тощо.

Фармацевтична композиція за винаходом, яка містить пептид за винаходом може додатково містити й фармацевтично прийнятний носій. Цей фармацевтично прийнятний носій у разі перорального введення може включати в'язівник, мастило, розріджувачий засіб, наповнювач, солюбілізуючий засіб, диспергатор, стабілізатор, суспендуєчий засіб, барвник, ароматизатор тощо; у разі ін'єкційного введення він може включати буферний засіб, консервант, анальгетик, солюбілізатор, ізотонічний засіб, стабілізатор тощо, які може бути об'єднано для спільного застосування; та для місцевого введення може бути застосовано основу, наповнювач, мастило, консервант тощо.

Тип препарату на основі композиції за винаходом може бути отримано різним чином, поєднуючи її з описаним вище фармацевтично прийнятним носієм. Наприклад, для перорального введення може бути отримано препарат у вигляді таблеток, драже, капсул, еліксирів, суспензій, сиропів, облаток тощо. Для ін'єкційного застосування його може бути

отримано у вигляді ампул з уніфікованою дозою або багатодозових контейнерів. Також цю композицію може бути отримано у вигляді розчинів, суспензій, таблеток, пігулок, капсули, препаратів з уповільненим вивільненням тощо.

Приклади прийнятних носіїв, наповнювачів та розріджувачів також можуть включати лактозу, декстрозу, цукрозу, сорбіт, маніт, ксиліт, еритрит, мальтит, крохмаль, акацієвий каучук, альгінат, желатин, фосфат кальцію, силікат кальцію, целюлозу, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, воду, метилгідрокси-бензоат, пропілгідроксибензоат, тальк, стеарат магнію, мінеральну оливу тощо. Крім того, композиція може додатково містити наповнювач, антикоагулянт, мастило, зволожувач, ароматизатор, консервант тощо.

Фармацевтичну композицію за винаходом також може бути отримано у вигляді будь-якого типу препарату, вибраного з групи, яка складається з таблеток, пігулок, порошків, гранул, капсул, суспензій, рідких ліків для внутрішнього застосування, емульсій, сиропів, стерильних водних розчинів, неводних розчинників, ліофілізованих композицій та супозиторіїв.

Додатково цю композицію може бути отримано у вигляді прийнятної для організму пацієнта лікарської форми та переважно отримано у вигляді препарату, прийнятного для пептидних лікарських засобів відповідно за типовим фармацевтичним способом таким чином, щоб він був прийнятним для перорального або парентерального введення, як-то, але без обмеження, для введення крізь шкіру, внутрішньовенного, внутрішньом'язового, внутрішньоартеріального, внутрішньомедулярного, внутрішньо-черевинного, внутрішньошлуночкового, внутрішньолегеневого, трансдермального, підшкірного, введення в порожнину хребетного каналу, інтраназального, внутрішньошлункового, місцевого, сублінгвального, вагінального або ректального введення.

Також цей кон'югат може бути застосовано шляхом змішування з різними фармацевтично прийнятними носіями, як-то з фізіологічним розчином або органічними розчинниками. Для підвищення стійкості або абсорбції, як фармацевтичні засоби може бути застосовано вуглеводи, як-то глюкоза чи цукроза або декстрини, антиоксиданти, як-то аскорбінова кислота або глутатіон, хелатні засоби, низькомолекулярні білкові сполуки або інші стабілізатори.

Дозу та частоту введення фармацевтичної композиції за винаходом визначають в залежності від типу активного інгредієнта(інгредієнтів), а також від різних факторів, як-то від захворювання, яке потрібно лікувати, шляху введення, віку, статі та маси тіла пацієнта, а також від тяжкості захворювання.

Загальну ефективну дозу композиції за винаходом може бути введено пацієнту у вигляді одиної дози або її може бути введено у вигляді численних доз протягом тривалого періоду часу відповідно до фракціонованої схеми лікування. Вміст активного інгредієнту (інгредієнтів) у фармацевтичній композиції за винаходом може змінюватися в залежності від тяжкості захворювання. Зокрема загальна щоденна доза пептиду за винаходом може складати приблизно 0,0001-500 мг на 1 кг маси тіла пацієнта, проте ефективну дозу пептиду визначають, зважаючи на численні різні фактори, включаючи вік, масу тіла, стан здоров'я та стать пацієнта, тяжкість захворювання, раціон та швидкості екскреції на додачу до шляху введення та частоти лікування фармацевтичної композиції. В цьому випадку фахівець може легко визначити величину ефективної дози, прийнятної для певного застосування фармацевтичної композиції за винаходом. Ця фармацевтична композиція за винаходом не є певним чином обмеженою препаратом, шляхом та типом введення доки вона буде виявляти дієві властивості за винаходом.

Фармацевтична композиція за винаходом виявляє відмінний титр та тривалість ефективної дії *in vivo* та тим самим кількість та частоту введення фармацевтичного препарату за винаходом може бути суттєво зменшено.

Інший аспект винаходу стосується способу лікування бажаного захворювання, який полягає у введенні зазначеного кон'югату або композиції, яка містить цей кон'югат пацієнту, який цього потребує. Цим бажаним захворюванням може бути метаболічний синдром.

Кон'югат або композиція, яка містить цей кон'югат є такими саме, як описано вище.

Як тут застосовано, термін "суб'єкт" має відношення до суб'єкту, стосовно якого існує підозра, що він має метаболічний синдром та цей суб'єкт відноситься до ссавців, включаючи людину, шурів, велику рогату худобу тощо, які мають це захворювання або є ризик його розвитку, а також цей термін стосується, без обмеження, до будь-якого суб'єкту, якого може бути піддано лікуванню вищезазначеним пептидом за винаходом або композицією, яка його містить.

Спосіб лікування за винаходом може полягати у введенні фармацевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції, яка містить цей кон'югат. Загальну щоденну дозу

композиції може бути визначено лікарем в межах відповідного медичного судження та цю композицію може бути введено одноразово або кілька разів у вигляді розділених доз протягом доби. Проте, для досягнення мети винаходу певну терапевтично ефективну дозу композиції для будь-якого певного пацієнта переважно застосовують по-різному в залежності від різних факторів, включаючи вид та ступінь відповіді, якої слід досягти, певних композицій, включаючи випадки несистемного застосування в них інших засобів, вік, масу тіла, стан здоров'я, стать та раціон харчування пацієнта, час та шлях введення, швидкість секреції композиції, тривалість лікування та інші лікарські засоби, застосовані у поєднанні або одночасно з певними композиціями та подібними добре відомими у медичній галузі факторами.

Інший аспект винаходу стосується застосування зазначеного кон'югату або композиції, яка містить цей кон'югат для отримання лікарського засобу.

Кон'югат або композиція, яка містить цей кон'югат є таким саме, як описано вище.

Зазначений лікарський засіб може бути лікарським засобом для профілактики або лікування метаболічного синдрому.

Далі цей винахід буде більш детально описано з посиланням на наступні приклади, які наведено лише з ілюстративною метою та винахід не призначено бути обмеженим цими прикладами.

Приклад 1: Отримання потрійних агоністів.

Було отримано потрійні агоністи, які виявляють активні властивості до всіх рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону та їх амінокислотні послідовності наведено у Таблиці 1.

Таблиця 1

SEQ ID №	Послідовність	Інформація
1	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFIAWLVKGC	
2	HXQGTFTSDVSSYLDGQAQKEFIAWLVKGC	
3	HXQGTFTSDVSSYLLGQAAKQFIAWLVKGGGP SSGAPPPSC	
4	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLVKGC	
5	HXQGTFTSDVSSYLLGQQQKEFIAWLVKGGGP SSGAPPPSC	
6	HXQGTFTSDVSSYLDGQAAKEFVAWLLKGC	
7	HXQGTFTSDVSKYLDGQAAKEFVAWLLKGC	
8	HXQGTFTSDVSKYLDGQAQEFVAWLLKGC	
9	HXQGTFTSDVSKYLDGQAQEFVAWLLAGC	
10	HXQGTFTSDVSKYLDGQAQEFVAWLLAGGGP SSGAPPPSC	
11	CAGEGTFTSDLSKYLDSTRQQFLVQWLKAGGP SSGAPPPSHG	
12	CAGEGTFISDLSKYMDEQAVQLFVEWLMAGGP SSGAPPPSHG	
13	CAGEGTFISDYSIQLDEIAVQDFVEWLLAQKPS SGAPPPSHG	
14	CAGQGTFTSDYSIQLDEIAVRDFVEWLKNGGPS SGAPPPSHG	
15	CAGQGTFTSDLSKQMDEEAVRLFIEWLKNGGPS SGAPPPSHG	
16	CAGQGTFTSDLSKQMDSEAQQFLIEWLKNGGPS SGAPPPSHG	
17	CAGQGTFTSDLSKQMDEERAREFIEWLLAQKPS SGAPPPSHG	
18	CAGQGTFTSDLSKQMDSERAREFIEWLKNTGPS SGAPPPSHG	
19	CAGQGTFTSDLSIQYDSEHQRFIEWLKDTGPSS GAPPPSHG	
20	CAGQGTFTSDLSIQYEEEAQQDFVEWLKDTGPS SGAPPPSHG	

21	YXQGTFTSDYSKYLDECRAKEFVQWLLDHH SSGQPPPS	Утворення кільця
22	YXQGTFTSDYSKCLDEKRAKEFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Утворення кільця
23	YXQGTFTSDYSKYLDECRAKEFVQWLLAQK GKKNDWKHNIT	Утворення кільця
24	YXQGTFTSDYSKYLDECRAKEFVQWLKNG GPSSGAPPPS	Утворення кільця
25	HXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLLDG GPSSGAPPPS	
26	HXQGTFTSDCSKYLDSRAAQDFVQWLL DGGPSSGAPPPS	
27	HXQGTFTSDYSKYLDERACQDFVQWLL DQGGPSSGAPPPS	
28	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAQEFVCWLLAQKG KKNDWKHNIT	
29	HXQGTFTSDYSKYLDEKAAKEFVQWLLNTC	Утворення кільця
30	HXQGTFTSDYSKYLDEKAQKEFVQWLLDTC	Утворення кільця
31	HXQGTFTSDYSKYLDEKACKEFVQWLLAQ	Утворення кільця
32	HXQGTFTSDYSKYLDEKACKDFVQWLLDGGP SSGAPPPS	Утворення кільця
33	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQKC	Утворення кільця
34	HXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVNWLLAQKC	Утворення кільця
35	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLNTKC	Утворення кільця
36	HXQGTFTSDYSKYLCEKRQKEFVQWLLNGGPS SGAPPPSG	Утворення кільця
37	HXQGTFTSDYSKYLDECRQKEFVQWLLNGGP SSGAPPPSG	Утворення кільця
38	CAXQGTFTSDKSSYLDERAAQDFVQWLLDGG PSSGAPPPSS	
39	HXQGTFTSDYSKYLDGQHAQCFVAWLLAGGG PSSGAPPPS	
40	HXQGTFTSDKSKYLDERACQDFVQWLLDGGPS SGAPPPS	
41	HXQGTFTSDKSKYLDECAAQDFVQWLLDGGPS SGAPPPS	
42	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLDHHPS SGQPPPPSC	Утворення кільця
43	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLDHHCS SGQPPPS	Утворення кільця
44	HGQGTFTSDCSKQLDGQAAQEFVAWLLAGGP SSGAPPPS	
45	HGQGTFTSDCSKYMDGQAAQDFVAWLLAGGP SSGAPPPS	
46	HGQGTFTSDCSKYLDEQHAQEFVAWLLAGGP SSGAPPPS	
47	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQEFVAWLLAGGP SSGAPPPS	
48	HGQGTFTSDCSKYLDGQRAQDFVNWLLAGGP SSGAPPPS	
49	CAXQGTFTSDYSICMDEIHQKDFVNWLLNTK	Утворення кільця
50	HXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLDHH SSGQPPPPSC	Утворення кільця
51	HXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVQWLLNTC	Утворення кільця
52	HXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVQWLLDTC	Утворення кільця
53	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQ C	Утворення кільця
54	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEC	Утворення кільця

55	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC	Утворення кільця
56	HXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVNWLLAQC	Утворення кільця
57	HXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLNTC	Утворення кільця
58	HXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVQWLLNTKC	Утворення кільця
59	CAXQGTFTSDYSICMDEKHQKDFVNWLLNTK	Утворення кільця
60	CAXQGTFTSDYSIAMDEKHCKDFVNWLLNTK	Утворення кільця
61	CAXQGTFTSDYSIAMDEIACKDFVNWLLNTK	Утворення кільця
62	CAXQGTFTSDKSKYLDERAAQDFVQWLLD GGPSSGAPPPS	
63	CAXQGTFTSDCSKYLDERAAQDFVQWLLD GGPSSGAPPPS	
64	YXQGTFTSDYSKYLDECAAKEFVQWLLDH HPSSGQPPPS	Утворення кільця
65	HXQGTFTSDYSKCLDEKRAKEFVQWLLDH HPSSGQPPPS	Утворення кільця
66	YXQGTFTSDYSKYLDECRAKDFVQWLLDH HPSSGQPPPS	Утворення кільця
67	YXQGTFTSDYSKYLDECAAKDFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Утворення кільця
68	YXQGTFTSDYSKCLDEKAAKEFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Утворення кільця
69	YXQGTFTSDYSKCLDERAAKEFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Утворення кільця
70	YXQGTFTSDYSKCLDEKRAKDFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Утворення кільця
71	YXQGTFTSDYSKYLDERACKDFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Утворення кільця
72	YXQGTFTSDCSKYLDERAAKDFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Утворення кільця
73	CAXQGTFTSDYSKYLDECRAKEFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Утворення кільця
74	CAXQGTFTSDYSKCLDEKRAKEFVQWLLDHH PSSGQPPPS	Утворення кільця
75	YXQGTFTSDYSKYLDEKAAKEFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Утворення кільця
76	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKDFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Утворення кільця
77	YXQGTFTSDYSKYLDEKAAKDFVQWLLDHHP SSGQPPPS	Утворення кільця
78	HXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVQWLLDTKC	Утворення кільця
79	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQKC	Утворення кільця
80	HXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEKC	Утворення кільця
81	CAXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVQWLLNTC	Утворення кільця
82	CAXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVQWLLDTC	Утворення кільця
83	CAXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC	Утворення кільця
84	CAXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEC	Утворення кільця
85	CAXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQC	Утворення кільця
86	CAXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVNWLLAQC	Утворення кільця
87	CAXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLNTC	Утворення кільця
88	CAXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVQWLLNTKC	Утворення кільця
89	CAXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVQWLLDTKC	Утворення кільця
90	CAXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQKC	Утворення кільця
91	CAXEGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVDWLLAEKC	Утворення кільця
92	CAXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLAQKC	Утворення кільця
93	CAXQGTFTSDYSKYLDEKRQKEFVNWLLAQKC	Утворення кільця
94	CAXQGTFTSDYSIAMDEIHQKDFVNWLLNTKC	Утворення кільця

95	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLCHN PSSGQPPPS	Утворення кільця
96	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLDHC PSSGQPPPS	Утворення кільця
97	YXQGTFTSDYSKYLDEKRAKEFVQWLLDCH PSSGQPPPS	Утворення кільця
98	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKEFVNWLLDHN PSSGQPPPS	Утворення кільця
99	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKDFVNWLLDHN PSSGQPPPS	Утворення кільця
100	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKEFVQWLLDQH PSSGQPPPS	Утворення кільця
101	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKEFVNWLLDQH PSSGQPPPS	Утворення кільця
102	YXQGTFTSDYSKALDEKAAKDFVNWLLDQH PSSGQPPPS	Утворення кільця

Літерою X у наведених у Таблиці 1 послідовностях позначено аміноізомасляну кислоту (Aib), яка є неприродною (штучною) амінокислотою та підкресленням позначено амінокислоти, які утворюють кільце, яке знаходиться між цими підкресленими амінокислотами. Також літерами CA у Таблиці 1 позначено 4-імідазоацетил та літерою Y позначено тирозин.

Приклад 2: Отримання кон'югатів потрібних агоністів тривалої дії.

Для ПЕГілування цистеїнових залишків потрібних агоністів (SEQ ID №№ 21, 22, 42, 43, 50, 77 та 96) Прикладу 1 із застосуванням ПЕГ (10 кДа), який на обох кінцях мав, відповідно, малеїмідну та альдегідну групи, тобто, малеїмід-ПЕГ-альдегід (10 кДа, NOF, Японія), було здійснено хімічну реакцію між потрібними агоністами та малеїмід-ПЕГ-альдегідом з молярним відношенням, яке складало 1: 1 – 3 та концентрацією білка, яка складала 1-5 мг/мл. Ця реакція відбувалася при низькій температурі протягом 0,5-3 год. у середовищі, в якому до 50 мМ буферу Tris (pH 7,5) було додано 20 % - 60 % ізопропанолу. Після закінчення реакції реагенти було нанесено на сефарозу (SP Sepharose® High Performance від GE healthcare, США) для очищення потрібних агоністів, які є монопегілованими по власному цистеїновому залишку.

Потім було здійснено хімічну реакцію між очищеними монопегілованими потрібними агоністами та Fc-ділянкою імуноглобуліну з молярним відношенням, яке складало 1: 1 – 5 та концентрацією білка, яка складала 10-50 мг/мл та ця реакція тривала 12-18 год. при температурі 4-8 °C Цю реакцію було здійснено у середовищі, в якому до 100 мМ калій-фосфатного буферу (pH 6,0) було додано відновник, тобто 10 – 50 мМ ціаноборгідриду натрію (NaCNBH₃) та 10-30 % ізопропанол. Після закінчення реакції реагенти було нанесено на колонку з бутіл-сефарозою FF (GE healthcare, США) та Source ISO (GE healthcare, США) для очищення кон'югату, який містив потрібні агоністи та Fc-ділянку імуноглобуліну.

Після отримання було здійснено аналіз чистоти із застосуванням зворотно-фазової хроматографії, ексклюзійної та іонообмінної хроматографії та виявлений показник складав 95 % або більше.

Зокрема кон'югат, в якому потрібний агоніст SEQ ID № 21 та Fc-ділянку імуноглобуліну було з'єднано з допомогою ПЕГ отримав назву "кон'югату, який містить потрібний агоніст SEQ ID № 21 та Fc-ділянку імуноглобуліну" або "кон'югату SEQ ID № 21 тривалої дії" та ці назви може бути взаємозамінно застосовано в цьому винаході.

Зокрема кон'югат, в якому потрібний агоніст SEQ ID № 22 та Fc-ділянку імуноглобуліну було з'єднано з допомогою ПЕГ отримав назву "кон'югату, який містить потрібний агоніст SEQ ID № 22 та Fc-ділянку імуноглобуліну" або "кон'югату SEQ ID № 22 тривалої дії" та ці назви може бути взаємозамінно застосовано в цьому винаході.

Зокрема кон'югат, в якому потрібний агоніст SEQ ID № 42 та Fc-ділянку імуноглобуліну було з'єднано з допомогою ПЕГ отримав назву "кон'югату, який містить потрібний агоніст SEQ ID № 42 та Fc-ділянку імуноглобуліну" або "кон'югату SEQ ID № 42 тривалої дії" та ці назви може бути взаємозамінно застосовано в цьому винаході.

Зокрема кон'югат, в якому потрібний агоніст SEQ ID № 43 та Fc-ділянку імуноглобуліну було з'єднано з допомогою ПЕГ отримав назву "кон'югату, який містить потрібний агоніст SEQ ID № 43 та Fc-ділянку імуноглобуліну" або "кон'югату SEQ ID № 43 тривалої дії" та ці назви може бути взаємозамінно застосовано в цьому винаході.

Зокрема кон'югат, в якому потрійний агоніст SEQ ID № 50 та Fc-ділянку імуноглобуліну було з'єднано з допомогою ПЕГ отримав назву "кон'югату, який містить потрійний агоніст SEQ ID № 50 та Fc-ділянку імуноглобуліну" або "кон'югату SEQ ID № 50 тривалої дії" та ці назви може бути взаємозамінно застосовано в цьому винаході.

5 Зокрема кон'югат, в якому потрійний агоніст SEQ ID № 77 та Fc-ділянку імуноглобуліну було з'єднано з допомогою ПЕГ отримав назву "кон'югату, який містить потрійний агоніст SEQ ID № 77 та Fc-ділянку імуноглобуліну" або "кон'югату SEQ ID № 77 тривалої дії" та ці назви може бути взаємозамінно застосовано в цьому винаході.

10 Зокрема кон'югат, в якому потрійний агоніст SEQ ID № 96 та Fc-ділянку імуноглобуліну було з'єднано з допомогою ПЕГ отримав назву "кон'югату, який містить потрійний агоніст SEQ ID № 96 та Fc-ділянку імуноглобуліну" або "кон'югату SEQ ID № 96 тривалої дії" та ці назви може бути взаємозамінно застосовано в цьому винаході.

Експериментальний Приклад 1: Вимірювання активних властивостей *in vitro* потрійних агоністів та їх кон'югатів тривалої дії

15 Вимірювання активних властивостей отриманих у Прикладах 1 та 2 потрійних агоністів та їх кон'югатів тривалої дії було здійснено з допомогою способу вимірювання клітинних активних властивостей *in vitro* із застосуванням клітинних ліній, в яких, відповідно, було трансформовано рецептор GLP-1, рецептор глюкагону (GCG) та рецептор GIP.

20 Кожна з вищезазначених клітинних ліній є такою, в якій було здійснено відповідну трансформацію клітин яєчників китайського хом'яка (CHO) генами людського рецептора GLP-1, людського рецептора GCG та людського рецептора GIP, отже експресію цих генів можна отримати в цих клітинах, що тим самим є прийнятним для вимірювання активних властивостей GLP-1, GCG та GIP. Таким чином, активність для кожної частин було виміряно із застосуванням відповідної трансформованої клітинної лінії.

25 Для вимірювання GLP-1 - активності отриманих у Прикладах 1 та 2 потрійних агоністів та кон'югатів тривалої дії, людський гормон GLP-1 було піддано 4-разовому серійному розведенню з 50 нМ до 0,000048 нМ та отримані у Прикладах 1 та 2 потрійні агоністи та їх кон'югати тривалої дії було піддано 4-разовому серійному розведенню з 400 нМ до 0,00038 нМ. Культуральний розчин було відокремлено від культивованих клітин CHO, в яких було досягнуто експресії людського рецептора GLP-1 та кожен з серійно розведених матеріалів було додано до клітин CHO у кількості, яка відповідно складала 5 мкл. Потім до них було додано 5 мкл буферного розчину, який містив антитіла цАМФ та культивування тривало при кімнатній температурі протягом 15 хв, після чого до клітин додали 10 мкл суміші для визначення, яка містила буфер для клітинного лізису та реакція тривала протягом 90 хв при кімнатній температурі. Після закінчення цієї реакції клітинні лізати було досліджено з допомогою набору LANCE cAMP kit (PerkinElmer, США) для обчислення значень EC_{50} шляхом накопичення цАМФ та отримані значення було порівняно між собою. Показники відносної ефективності у порівнянні з людським GLP-1 наведено нижче у Таблицях 2 та 3.

40 Для вимірювання GCG - активності отриманих у Прикладах 1 та 2 потрійних агоністів та кон'югатів тривалої дії, людський гормон GCG (глюкагон) було піддано 4-разовому серійному розведенню з 50 нМ до 0,000048 нМ та отримані у Прикладах 1 та 2 потрійні агоністи та їх кон'югати тривалої дії було піддано 4-разовому серійному розведенню з 400 нМ до 0,00038 нМ. Культуральний розчин було відокремлено від культивованих клітин CHO, в яких було досягнуто експресії людського рецептора GCG та кожен з серійно розведених матеріалів було додано до клітин CHO у кількості, яка відповідно складала 5 мкл. Потім до них було додано 5 мкл буферного розчину, який містив антитіла цАМФ та культивування тривало при кімнатній температурі протягом 15 хв, після чого до клітин додали 10 мкл суміші для визначення, яка містила буфер для клітинного лізису та реакція тривала протягом 90 хв при кімнатній температурі. Після закінчення цієї реакції клітинні лізати було досліджено з допомогою набору LANCE cAMP kit (PerkinElmer, США) для обчислення значень EC_{50} шляхом накопичення цАМФ та отримані значення було порівняно між собою. Показники відносної ефективності у порівнянні з людським GCG наведено нижче у Таблицях 2 та 3.

50 Для вимірювання GIP - активності отриманих у Прикладах 1 та 2 потрійних агоністів та кон'югатів тривалої дії, людський гормон GIP було піддано 4-разовому серійному розведенню з 50 нМ до 0,000048 нМ та отримані у Прикладах 1 та 2 потрійні агоністи та їх кон'югати тривалої дії було піддано 4-разовому серійному розведенню з 400 нМ до 0,00038 нМ. Культуральний розчин було відокремлено від культивованих клітин CHO, в яких було досягнуто експресії людського рецептора GIP та кожен з серійно розведених матеріалів було додано до клітин CHO у кількості, яка відповідно складала 5 мкл. Потім до них було додано 5 мкл буферного розчину, який містив антитіла цАМФ та культивування тривало при кімнатній температурі протягом 15 хв,

- 5 після чого до клітин додали 10 мкл суміші для визначення, яка містила буфер для клітинного лізису та реакція тривала протягом 90 хв при кімнатній температурі. Після закінчення цієї реакції клітинні лізати було досліджено з допомогою набору LANCE cAMP kit (PerkinElmer, США) для обчислення значень EC₅₀ шляхом накопичення цАМФ та отримані значення було порівняно між собою. Показники відносної ефективності у порівнянні з людським GIP наведено нижче у Таблицях 2 та 3.

Таблиця 2

Співвідношення відносної ефективності потрійних агоністів

SEQ ID №	Активність in vitro у порівнянні з природним пептидом (%)		
	порівняно з GLP-1	порівняно з глюкагоном	порівняно з 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
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
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
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
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
80	8,1	0,0	0,1
81	7,8	0,3	< 0,1
82	9,5	1,1	< 0,1
83	47,3	1,3	0,4
84	4,2	< 0,1	< 0,1
85	4,3	< 0,1	0,3
86	28,4	0,4	0,2
87	0,9	< 0,1	< 0,1
88	9,6	0,3	< 0,1
89	7,1	0,7	< 0,1
90	7,4	< 0,1	< 0,1

91	31,9	16,8	0,3
92	0,8	< 0,1	0,4
93	5,7	0,3	0,7
94	0,5	< 0,1	< 0,1
95	2,1	0,4	< 0,1
96	34,4	194,8	5,2
97	10,5	62,8	2,6
98	28,1	8,2	47,1
99	20,9	14,9	57,7
100	42,2	12,7	118,5
101	23,2	13,9	40,1
102	23,3	29,5	58,0

Таблиця 3

Співвідношення відносної ефективності кон'югатів тривалої дії потрійних агоністів

Кон'югати тривалої дії	Активність in vitro у порівнянні з природним пептидом (%)		
	порівняно з GLP-1	порівняно з глюкагоном	порівняно з GIP
21	0,1	1,6	0,2
22	0,1	0,9	0,5
42	3,1	23,1	1,2
43	2,1	13,5	0,6
50	15,4	6,9	0,7
77	6,7	1,7	6,6
96	0,3	4,0	0,3

Отримані кон'югати потрійних агоністів тривалої дії мають функцію потрійних агоністів, які можуть активувати всі з рецепторів GLP-1, GIP та глюкагону, отже ці кон'югати потрійних агоністів тривалої дії може бути застосовано, як терапевтичний матеріал для лікування пацієнтів з метаболічним синдромом, включаючи цукровий діабет та ожиріння.

Експериментальний Приклад 2: Вимірювання активних властивостей in vivo кон'югатів потрійних агоністів тривалої дії

В цьому експерименті було застосовано мишей, в яких було викликане ожиріння внаслідок вживання збагаченого жирами раціону та які широко застосовують, як тваринні моделі ожиріння. Перед введенням маса тіла тварин складала приблизно 40-60 г. Під час експерименту тварин тримали у групах з необмеженим доступом до води та відсутністю освітлення з 6:00 до 18:00.

Піддослідні групи тварин, які вживали збагаченого жирами раціон включали: тварин групи 1, яким вводили наповнювач (ін'єкція раз на дві доби) та яка була контрольною групою; тварин групи 2, яким вводили кон'югат тривалої дії з послідовністю SEQ ID № 42 з концентрацією 1,44

нМ/кг (ін'єкція раз на дві доби); тварин групи 3, яким вводили кон'югат тривалої дії з послідовністю SEQ ID № 42 з концентрацією 2,88 нМ/кг (ін'єкція раз на дві доби); тварин групи 4, яким вводили кон'югат тривалої дії з послідовністю SEQ ID № 43 з концентрацією 1,44 нМ/кг (ін'єкція раз на дві доби); тварин групи 5, яким вводили кон'югат тривалої дії з послідовністю SEQ ID № 43 з концентрацією 2,88 нМ/кг (ін'єкція раз на дві доби); тварин групи 6, яким вводили кон'югат тривалої дії з послідовністю SEQ ID № 50 з концентрацією 1,44 нМ/кг (ін'єкція раз на дві доби); та тварин групи 7, яким вводили кон'югат тривалої дії з послідовністю SEQ ID № 50 з концентрацією 2,88 нМ/кг (ін'єкція раз на дві доби). Експеримент було припинено на 28 добу та змінення маси тіла тварин у кожній групі було виміряно з дводенними інтервалами під час просування експерименту. Після закінчення експерименту шляхом розтину було виміряно кількість брижового жиру тварин. Для порівняння контрольної та тестових груп було здійснено статистичний аналіз із застосуванням однофакторного дисперсійного аналізу.

В результаті вимірювання змінень маси тіла, як може бути підтверджено на Фіг. 1, було виявлено зменшення маси тіла у всіх групах тварин, яким було введено велику дозу кон'югату тривалої дії SEQ ID №№ 42, 43 та 50, яке відповідно було меншим на 56,9 %, 57,0 % та 63,5 % у порівнянні з масою тіла цих тварин перед введенням.

Також в результаті вимірювання кількості брижового жиру, як може бути підтверджено на Фіг. 2, у всіх групах тварин, яким було введено велику дозу кон'югату тривалої дії SEQ ID №№ 42, 43 та 50 було виявлено суттєве зменшення підшкірного жиру у порівнянні з контрольною групою, якій вводили наповнювач.

Фахівець у тій галузі, до якої належить цей винахід на підставі вищенаведеного зможе зрозуміти, що цей винахід може бути втілено в інших специфічних формах без змінення його технічних концепцій або істотних характеристик. В цьому відношенні слід зазначити, що зразкові втілення в даному документі наведено лише для ілюстративних цілей та їх не треба тлумачити як обмеження обсягу даного винаходу. Навпаки, даний винахід покликаний охоплювати не лише ці зразкові втілення, а й різні варіанти, модифікації, еквіваленти та інші втілення, які може бути включено до його суті та обсягу, як визначено у доданій Формулі Винаходу.

<110> ХАНМІ ФАРМ. КО., ЛТД.

<120> Кон'югат тривалої дії потрійного агоніста рецепторів глюкагону GLP-1 та GIP.

<130> ОРА16304

<150> KR 10-2015-0191082

<151> 2015-12-31

<150> KR 10-2016-0163737

<151> 2016-12-02

<160> 118

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 1

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys

20 25 30

<210> 2

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 2

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys

20 25 30

<210> 3

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 3

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Gln Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 4

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 4

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Cys

20 25 30

<210> 5

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 5

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Leu Gly

1 5 10 15

Gln Gln Gln Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Gly Gly Pro

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 6

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 6

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys

20 25 30

<210> 7

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 7

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys

20 25 30

<210> 8

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 8

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Lys Gly Cys

20 25 30

<210> 9

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 9

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Cys

20 25 30

<210> 10

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 10

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Ala Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 11

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 11

Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Gln Gln Leu Phe Val Gln Trp Leu Lys Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35 40

<210> 12
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 12
 Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Leu Ser Lys Tyr Met Asp Glu
 1 5 10 15
 Gln Ala Val Gln Leu Phe Val Glu Trp Leu Met Ala Gly Gly Pro Ser
 20 25 30
 Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40

<210> 13

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідозоацетилом (CA)

<400> 13

Xaa Gly Glu Gly Thr Phe Ile Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35 40

<210> 14

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 14

Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Gln Leu Asp Glu

1 5 10 15

Ile Ala Val Arg Asp Phe Val Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35 40

<210> 15

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 15

Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu

1 5 10 15

Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35 40

<210> 16

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 16

Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser

1 5 10 15

Glu Ala Gln Gln Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40

<210> 17

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 17

Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Glu

1 5 10 15

Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Leu Ala Gln Lys Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35 40

<210> 18
 <211> 41
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 18
 Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Asp Ser
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Arg Glu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Thr Gly Pro Ser
 20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly
 35 40

<210> 19
 <211> 41
 <212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<400> 19

Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Asp Ser

1 5 10 15

Glu His Gln Arg Asp Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asp Thr Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35 40

<210> 20

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідозоацетилом (CA)

<400> 20

Xaa Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Leu Ser Ile Gln Tyr Glu Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

35 40

<210> 21

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 21

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 22

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 22

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 23

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 23

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Cys Arg Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln Lys Gly Lys

20 25 30

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr

35 40

<210> 24

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 24

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 25

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 25

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 26

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 26

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 27

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Xaa є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 27

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
35 40

<210> 28

<211> 41

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 28

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

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

Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr
35 40

<210> 29

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 29

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys

20 25 30

<210> 30
 <211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

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

<210> 31
 <211> 29

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 31

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Ala Cys Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Ala Gln

20 25

<210> 32

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 32

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 33

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 33

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 34

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 34

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys

20 25 30

<210> 35

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 35

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 36

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16) .(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 36

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Cys Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly

35

40

<210> 37

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 37

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Cys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly

35 40

<210> 38

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідозоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 38

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Ser Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser

35 40

<210> 39

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність



<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 39

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln His Ala Gln Cys Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Gly Pro

20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35 40

<210> 40

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 40

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Cys Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 41

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 41

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Cys Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 42

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Xaa є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 42

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 43

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 43

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 44

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<400> 44

His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Gln Leu Asp Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 45

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<400> 45

His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Met Asp Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 46

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<400> 46

His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Gln His Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 47

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<400> 47

His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Gln Glu Phe Val Ala Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 48

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<400> 48

His Gly Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Gln Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 49

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 49

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu

1 5 10 15

Ile His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 50

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 50

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 51

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 51

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys

20 25 30

<210> 52

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 52

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys

20 25 30

<210> 53

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 53

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 54

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 54

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 55

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 55

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 56

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 56

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys

20 25 30

<210> 57

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 57

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 58

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 58

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys

20 25 30

<210> 59

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 59

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Cys Met Asp Glu

1 5 10 15

Lys His Gln Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 60

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 60

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

Lys His Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 61

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідозоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 61

Хаа Хаа Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

Ile Ala Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 62

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<400> 61

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

Ile Ala Cys Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asn Thr Lys

20 25 30

<210> 62

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідозоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 62

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Lys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 63

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<400> 63

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Ala Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Gly Gly Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

35

<210> 64

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 64

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 65

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 65

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 66

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 66

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 67

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 67

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Cys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 68

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 68

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 69

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 69

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 70

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 70

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 71

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 71

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 72

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 72

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Cys Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 73

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 73

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 74

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідозоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 74

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Cys Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 75

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 75

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 76

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 76

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 77

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 77

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 78

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 78

His Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys

20 25 30

<210> 79

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 79

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 80

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 80

His Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 81

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 81

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Cys

20 25 30

<210> 82

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16) (20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 82

Хаа Хаа Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Cys

20 25 30

<210> 83

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16) (20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 83

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 84

<211> 30
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> Тригональний агоніст

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (1)
 <223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (2)
 <223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>
 <221> Особлива ознака
 <222> (16)..(20)
 <223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 84
 Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu
 1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 85

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 85

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 86

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 86

Хаа Хаа Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Cys

20 25 30

<210> 87

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідозоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 87

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 88

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідозоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 88

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asn Thr Lys Cys

20 25 30

<210> 89

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідозоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 89

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Gln Trp Leu Leu Asp Thr Lys Cys

20 25 30

<210> 90

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 90

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 91

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Xaa є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 91

Xaa Xaa Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20

25

30



<210> 92

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 92

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 93

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідазоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 93

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Arg Gln Lys Glu Phe Val Asn Trp Leu Leu Ala Gln Lys Cys

20 25 30

<210> 94

<211> 31

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є 4-імідзаоацетилом (CA)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 94

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Ile Ala Met Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 95

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 95

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 96

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 96

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 97

<211> 39

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 97

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

35

<210> 98

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 98

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 99

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 99

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu

1 5 10 15

Lys Ala Ala Lys Asp Phe Val Asn Trp Leu Leu Asp His His Pro Ser

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 100

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 100

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 101

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 101

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 102

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Тригональний агоніст

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є аміноізомасляною кислотою (Aib)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)..(20)

<223> амінокислоти у положеннях 16 та 20 утворюють кільце

<400> 102

Tyr Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Ala Leu Asp Glu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

35 40

<210> 103

<211> 30

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Загальна Формула 1

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є His (H), 4-імідазоацетилом (CA) або Tyr (Y)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є Gly (G), альфа-метил-глутаміною кислотою або Aib
(аміноізомасляною кислотою)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (3)

<223> Хаа є Glu (E) або Gln (Q)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (7)

<223> Хаа є Thr (T) або Ile (I)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (10)

<223> Хаа є Leu (L), Tyr (Y), Lys (K), Cys (C) або Val (V)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (12)

<223> Хаа є Lys (K), Ser (S) або Ile (I)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (13)

<223> Хаа є Gln (Q), Tyr (Y), Ala (A) або Cys (C)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (14)

<223> Хаа є Leu (L), Met (M) або Tyr (Y)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (15)

<223> Хаа є Cys (C), Asp (D), Glu (E) або Leu (L)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)

<223> Хаа є Gly (G), Glu (E) або Ser (S)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (17)

<223> Хаа є Gln (Q), Arg (R), Ile (I), Glu (E), Cys (C) або Lys (K)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (18)

<223> Хаа є Ala (A), Gln (Q), Arg (R) або His (H)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (19)

<223> Хаа є Ala (A), Gln (Q), Cys (C) або Val (V)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (20)

<223> Хаа є Lys (K), Gln (Q) або Arg (R)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (21)

<223> Хаа є Glu (E), Gln (Q), Leu (L), Cys (C) або Asp (D)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (23)

<223> Хаа є Ile (I) або Val (V)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (24)

<223> Хаа є Ala (A), Gln (Q), Cys (C), Asn (N), Asp (D) або Glu (E)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (27)

<223> Хаа є Val (V), Leu (L), Lys (K) або Met (M)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (28)

<223> Хаа є Cys (C), Lys (K), Ala (A), Asn (N) або Asp (D)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (29)

<223> Хаа є Cys (C), Gly (G), Gln (Q), Thr (T), Glu (E) або His (H)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (30)

<223> Хаа є Cys (C), Gly (G), Lys (K) або His (H) або є відсутнім; та
 Хаа може бути додатково приєднано до R1, причому R1 є Cys (C),
 GKKNDWKHNIT, m-SSGAPPPS-n або m-SSGQPPPS-n або є відсутнім, та
 причому m є -Cys-, -Pro- або -Gly-Pro-, та n є -Cys-, -Gly-,
 -Ser- або -His-Gly- або є відсутнім

<400> 103

Хаа Хаа Хаа Gly Thr Phe Хаа Ser Asp Хаа Ser Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа

1 5 10 15

Хаа Хаа Хаа Хаа Хаа Phe Хаа Хаа Trp Leu Хаа Хаа Хаа Хаа

20 25 30

<210> 104

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Загальна Формула 2

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Хаа є His (H), 4-імідозоацетилом (CA) або Tyr (Y)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Хаа є Gly (G), альфа-метил-глутаміною кислотою або Aib
(аміноізомасляною кислотою)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (10)

<223> Хаа є Tyr (Y) або Cys (C)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (13)

<223> Хаа є Gln (Q), Tyr (Y), Ala (A) або Cys (C)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (13)

<223> Хаа є Gln (Q), Tyr (Y), Ala (A) або Cys (C)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (14)

<223> Хаа є Leu (L), Met (M) або Tyr (Y)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (15)

<223> Хаа є Asp (D), Glu (E) або Leu (L)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (16)

<223> Хаа є Gly (G), Glu (E) або Ser (S)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (17)

<223> Хаа є Gln (Q), Arg (R), Ile (I), Glu (E), Cys (C) або Lys (K)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (18)

<223> Хаа є Ala (A), Gln (Q), Arg (R) або His (H)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (19)

<223> Хаа є Ala (A), Gln (Q), Cys (C) або Val (V)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (20)

<223> Хаа є Lys (K), Gln (Q) або Arg (R)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (21)

<223> Хаа є Glu (E), Gln (Q), Leu (L), Cys (C) або Asp (D)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (23)

<223> Хаа є Ile (I) або Val (V)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (24)

<223> Хаа є Ala (A), Gln (Q), Cys (C), Asn (N) або Glu (E)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (28)

<223> Хаа є Cys (C), Lys (K), Asn (N) або Asp (D)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (29)

<223> Хаа є Cys (C), Gly (G), Gln (Q) або His (H)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (30)

<223> Хаа є Cys (C), Gly (G), Lys (K) або His (H)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (31)

<223> Хаа є Pro (P) або Cys (C)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (40)

<223> Хаа є Cys (C) або є відсутнім

<400> 104

Xaa Xaa Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Xaa Ser Lys Xaa Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Phe Xaa Xaa Trp Leu Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Ser

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa

35 40

<210> 105

<211> 40

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> Загальна Формула 3

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (1)

<223> Xaa є His (H) або Tyr (Y)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (2)

<223> Xaa є альфа-метил-глутаміною кислотою або Aib (аміноізомасляною кислотою)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (13)

<223> Хаа є Tyr (Y), Ala (A) або Cys (C)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (17)

<223> Хаа є Arg (R), Cys (C) або Lys (K)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (18)

<223> Хаа є Ala (A) або Arg (R)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (19)

<223> Хаа є Ala (A) або Cys (C)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (21)

<223> Хаа є Glu (E) або Asp (D)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (24)

<223> Хаа є Gln (Q) або Asn (N)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (28)

<223> Хаа є Cys (C) або Asp (D)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (29)

<223> Хаа є Cys (C), Gln (Q) або His (H)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (30)

<223> Хаа є Cys (C) або His (H)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (31)

<223> Хаа є Pro (P) або Cys (C)

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (40)

<223> Хаа є Cys (C) або є відсутнім

<220>

<221> Особлива ознака

<222> (40)

<223> Хаа є Cys (C) або є відсутнім

<400> 105

Хаа Хаа Gin Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Хаа Leu Asp Glu

1 5 10 15

Хаа Хаа Хаа Lys Хаа Phe Val Хаа Trp Leu Leu Хаа Хаа Хаа Хаа Ser

20 25 30

Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Xaa

35

40

<210> 106

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 106

Gly Lys Lys Asn Asp Trp Lys His Asn Ile Thr

1

5

10

<210> 107

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<210> 107

<211> 8

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 107

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5

<210> 108
 <211> 8
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> R1

<400> 108
 Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 1 5

<210> 109
 <211> 9
 <212> Білок
 <213> Штучна послідовність

<220>
 <223> R1

<400> 109
 Cys Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser
 1 5

<210> 110

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 110

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5 10

<210> 111

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 111

Gly Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Cys

1 5 10

<210> 112

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 112

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser

1 5

<210> 113

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 113

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Gly

1 5 10

<210> 114

<211> 11

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 114

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser His Gly

1 5 10

<210> 115

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 115

Pro Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser Ser

1 5 10

<210> 116

<211> 9

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 116

Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser

1 5

<210> 117

<211> 10

<212> Білок

<213> Штучна послідовність

<220>

<223> R1

<400> 117

Pro Ser Ser Gly Gln Pro Pro Pro Ser Cys

1 5 10

<210> 118

<211> 29

<212> Білок

<213> Homo sapiens

<400> 118

His Ser Gln Gly Thr Phe Thr Ser Asp Tyr Ser Lys Tyr Leu Asp Ser

1 5 10 15

Arg Arg Ala Gln Asp Phe Val Gln Trp Leu Met Asn Thr

20 25

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Кон'югат, зображений у вигляді наведеної нижче Формули (1):

X-La-F, (1)

в якій:

- 10 X є пептидом, який має активні властивості, спрямовані до рецептора глюкагону, рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) та рецептора глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (GIP), і X є пептидом, що складається з амінокислотної послідовності, вибраної з групи, що складається з SEQ ID NOs: 21, 22, 42, 43, 50, 64-71, 73, 75-77 та 96-102;

L є поліетиленгліколевим лінкером;

a є 1; та

F є Fc-ділянкою імуноглобуліну.

2. Кон'югат за п. 1, в якому X є пептидом, який складається з амінокислотної послідовності, вибраної з групи, яка складається з SEQ ID NOs: 21, 22, 42, 43, 50, 77, 96.

3. Кон'югат за п. 1, де X є пептидом, що складається з послідовності амінокислот, вибраної з групи, що складається з SEQ ID NOs: 21, 22, 42, 43, 50, 64-71, 73, 75-77, 98 і 99.

4. Кон'югат за п. 1, де X є пептидом, що складається з послідовності амінокислот, вибраної з групи, що складається з SEQ ID NOs: 42, 43 і 50.

5. Кон'югат за будь-яким з пп. 1-4, в якому F є Fc-ділянкою імуноглобуліну у формі димера.

6. Кон'югат за п. 5, в якому F є Fc-ділянкою IgG.

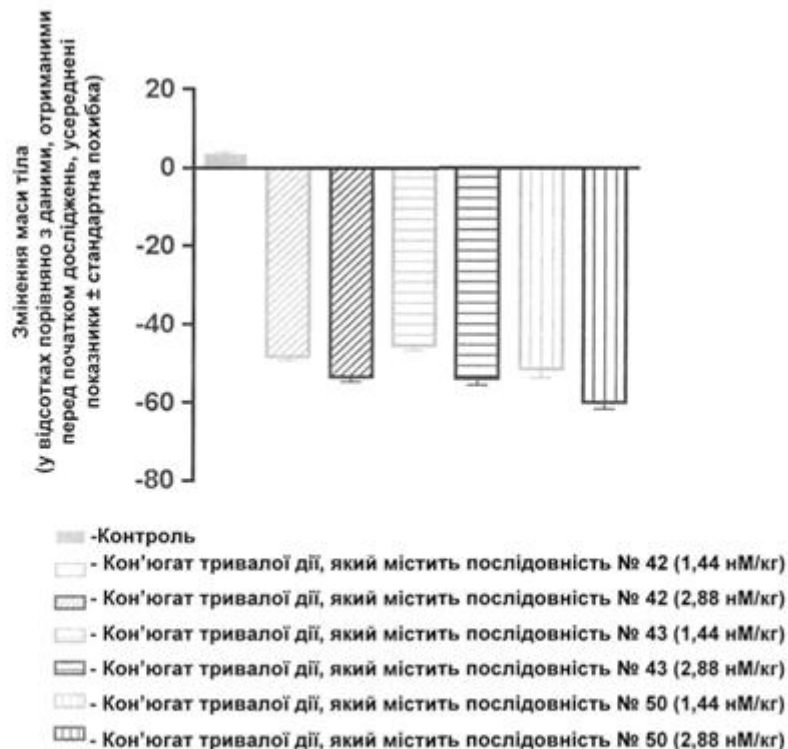
7. Кон'югат за п. 1, де Fc-ділянка імуноглобуліну є у формі димера і одна молекула X ковалентно зв'язана з однією Fc-ділянкою імуноглобуліну у формі димера за допомогою поліетиленгліколевого лінкера.

8. Фармацевтична композиція для лікування метаболічного синдрому, яка містить кон'югат за будь-яким з пп. 1-4, 6 і 7.

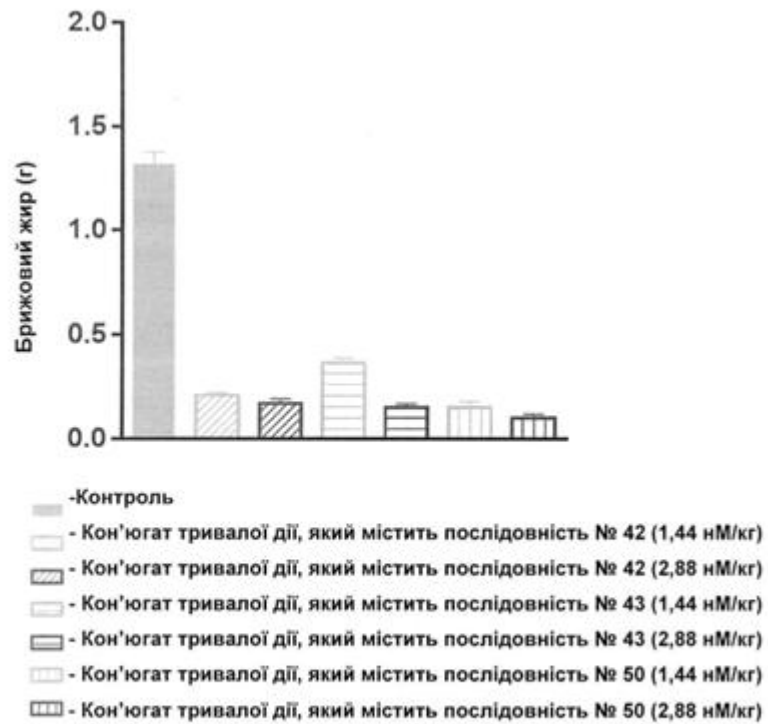
9. Фармацевтична композиція за п. 8, де метаболічний синдром включає порушення механізму засвоєння глюкози, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонію, викликаний дисліпідемією артеріосклероз, атеросклероз, артеріосклероз або ішемічну хворобу серця.

10. Фармацевтична композиція для профілактики метаболічного синдрому, яка містить кон'югат за будь-яким із пп. 1-4, 6 і 7.

11. Фармацевтична композиція за п. 10, де метаболічний синдром включає порушення механізму засвоєння глюкози, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонію, викликаний дисліпідемією артеріосклероз, атеросклероз, артеріосклероз або ішемічну хворобу серця.



Фіг. 1



Фіг. 2