



No. 10-076884- -00009-0000

Fecha: 2013-03-22 15:18:23 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 16

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente No. 10 076884

Solicitud de Patente de invención para: **“Nuevos derivados de insulina caracterizados por la adición y/o sustitución de residuos aminoácidos cargados negativa y positivamente, y por una amidación del grupo carboxi C-terminal de la cadena B e histidina en la posición 8 de la cadena A de insulina”**

Solicitante: **SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio No. 23302 notificado por fijación en lista del 26 de diciembre de 2013, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho enuncia:

- “Las reivindicaciones 1-14 no son concisas, porque presentan una excesiva complejidad de acuerdo a los parámetros de sustitución señalados, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger”.

- “La reivindicación 1 no es clara cuando dice “en que no más de un residuo de aminoácido del grupo que comprende A5, A15, A18, B-1, B0, B1, B2, B3 y B4 corresponde, simultánea e independientemente uno de otro, a Asp o Glu”. Sin embargo, B2 no aparece como sustituyente en la formula I. Se sugiere hacer la aclaración respectiva”.
- “La reivindicación 7 no es clara cuando dice “(...) en que A8 corresponde a His”. Sin embargo, A8 no aparece como sustituyente en la formula I”.
- “Las reivindicaciones 12 y 13 no son claras cuando dicen “(...) en que B30 corresponde a Arg” y “(...) en que B30 corresponde a Lys”, respectivamente. Sin embargo, de acuerdo con la reivindicación 1, “B30 corresponde a Thr o un enlace químico””.
- “La reivindicación 15 no es clara porque no caracteriza el procedimiento tanto para preparar un análogo de insulina”.
- “La reivindicación 16 carece de concisión porque utiliza las expresiones “un precursor de insulina”, “se trata enzimáticamente para dar insulina de dos cadenas”, “un acoplamiento con argininamida en presencia de una enzima con actividad tripsina”, “el análogo de insulina se aísla””.
- “Las reivindicaciones 20-24 hacen referencia a una formulación. Se recuerda al solicitante que una formulación se caracteriza por sus componentes y proporciones dentro de la misma”.
- “Se sugiere dejar solo la reivindicación 20 y eliminar la reivindicación 19”.
- “La reivindicación 24 no es concisa porque utiliza el término “Una chaperona química””.
- “Las reivindicaciones 25-28 reclaman un ADN o un vector que comprende el ADN. Se recuerda al solicitante que un ácido nucleico se caracteriza por su secuencia de polinucleótidos”.
- “La reivindicación que sigue a la reivindicación 29 también lleva el número 29, por lo que se requiere hacer la aclaración respectiva”.
- “Las reivindicaciones 31-37 no son concisas porque reclaman composiciones de los análogos de insulina con múltiples péptidos”.
- “El uso de las reivindicaciones 17 y 18 no es patentable”.

- “La solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere a 36 grupos inventivos”.
- Adicionalmente, el Examinador señala que el objeto de la reivindicación 29 y siguientes no es patentable, porque hacen referencia a un organismo hospedante, donde éste puede ser un animal o una planta.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 28 reivindicaciones como sustituto del anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Con respecto a la objeción formulada a las reivindicaciones 1-14 por falta de concisión porque presentan una excesiva complejidad, respetuosamente deseamos poner de presente que no compartimos la opinión del Señor Examinador toda vez que la reivindicación 1 se encuentra dirigida a un número definido de análogos de insulina y por lo tanto, el alcance de la materia reivindicada se encuentra claramente definido. En efecto, vale la pena resaltar que el alcance del derecho reclamado en las reivindicaciones está limitado por la definición que se le otorga a los elementos/componentes en la descripción de la misma solicitud de patente, pues son estas mismas enseñanzas las que, por mandato legal, limitan el alcance de la protección otorgada a mi solicitante frente a terceros.

En efecto, el artículo 51 de la Decisión 486 señala expresamente que la descripción de la solicitud de patente sirve para interpretar las reivindicaciones y por ende, el alcance del derecho otorgado por éstas al titular de la patente.

De esta manera, es claro que los términos usados en las reivindicaciones son claros, entendiendo los mismos en conjunto con las

enseñanzas de la descripción, y no impiden determinar el alcance del derecho reclamado.

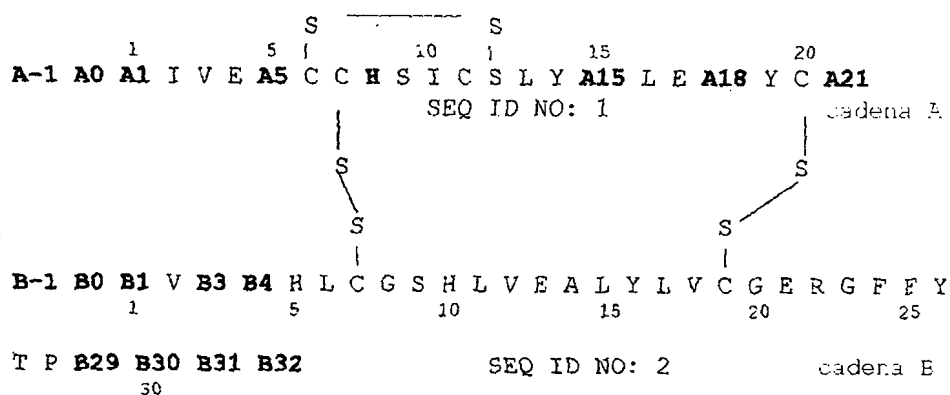
Así entonces, mi representada considera que a pesar de que la reivindicación 1 incluya dentro de su alcance un gran número de potenciales análogos de insulina, el mismo es claro y conciso, y por tanto la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional sea necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2. De la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

- De otro lado, la variable B2 ha sido eliminada de la reivindicación 1 de conformidad con las observaciones del Examinador.
- Las reivindicaciones 7, 12, 13, 15, 16, 17, 8, 19 y 29 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio.
- En el nuevo pliego reivindicatorio, se especifica que la formulación que se desea proteger comprende agentes isotónicos, conservantes y estabilizantes, de conformidad con las enseñanzas de la descripción.
- El Examinador señala que las reivindicaciones 25-28 reclaman un ADN o un vector que comprende el ADN y por lo tanto, se debe indicar la secuencia de poli nucleótidos. A este respecto, se pone de presente que la secuencia es claramente definida por los análogos de insulina de las reivindicaciones 1-14 a los cuales se refieren las reivindicaciones 25-28.
- De acuerdo con el Examinador, las reivindicaciones 31-37 no son concisas más sin embargo, los componentes GLP-1 o exendina se

encuentran claramente definidos y por lo tanto, consideramos que la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

- La expresión “chaperona química” ha sido reemplazada por “compuesto químico”.
- Con respecto a la falta de unidad de invención, respetuosamente deseamos poner de presente que no compartimos la opinión del Señor Examinador, toda vez que la presente solicitud de patente se refiere a análogos de insulina que comparten la formula general (I):



Por lo tanto, es claro que los análogos reivindicados comparten un único concepto inventivo y la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio es claro, conciso, comparte un concepto común inventivo y comprende únicamente materia considerada patentable de acuerdo con nuestra legislación vigente.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos US 5,008,241 (D1), US20050171009 (D2) y “Biochemistry, Vol. 32, Pág-10773-8” (D3) afectan el nivel inventivo del grupo inventivo 1 identificado por el Examinador. El

Examinador concluye que las diferencias existentes entre la presente invención y los documentos D1, D2 y D3 no parecen conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja al análogo reclamado en esta solicitud porque no parece presentar un mejor perfil tiempo/acción. Adicionalmente, su Despacho enuncia:

- “Teniendo en cuenta que los documentos D1 y D2 ya divulgaban análogos de insulina que comprenden Ala, Ser, Thr o Gly en la posición A21 y en el que el grupo C-terminal de la cadena B es bloqueada por un grupo amida o en el que una carga positiva es introducida por la presencia de un residuo de aminoácido básico, como Arg, en B31 o B32, la persona del oficio medianamente versada en la materia habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte, incluir el residuo His en A8 del documento D3, en los análogos de insulina de los documentos D1 o D2, e incluir un aminoácido básico, como Arg o Lys en A0, teniendo en cuenta que es bien conocido en el estado del arte que se puede disminuir la solubilidad de la insulina en un rango de pH fisiológico mediante la modificación del punto isoelectrico de la insulina, al introducir aminoácidos básicos como Arg, para obtener análogos de insulina alternativos. La persona del oficio medianamente versada en la materia se vería motivada a utilizar el residuo His A8 en los análogos de los documentos D1 o D2 porque esta sustitución le confiere una estabilidad mejorada, asociada con una mejorada actividad biológica”.

En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

*“**Artículo 18.-** Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.*

De conformidad con el anterior artículo, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención posee nivel inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3:

A diferencia de la presente invención, ninguno de los documentos citados enseña o sugiere una Arg amida o Lys amida en la posición B32.

D1 divulga análogos de insulina en donde el C-terminal del residuo asparagina de la cadena A (Asn⁴²¹) ha sido sustituido por un amino ácido de origen natural. Adicionalmente, un residuo amina puede ser representado en el grupo carboxílico C-terminal de la cadena B (D1, columna 3, línea 4). D1 también enseña que los análogos descritos presentan un incremento en la estabilidad y un perfil mejorado de tiempo-acción (D1, columna 3, líneas 49-53).

D2 divulga análogos de insulina que incluyen Gly(A21)-Arg(B31)-Arg(B32)-insulina humana (ver D2 párrafo 0024). D2 difiere de la presente invención en la sustitución de la posición B32.

D3 divulga un análogo de insulina que incluye His (A8) con un incremento en la estabilidad y un mejoramiento de la actividad biológica. Sin embargo, D3 se diferencia de la presente invención en las sustituciones en las posiciones B30-B32.

En la presente solicitud, el perfil de tiempo/efecto de los análogos de insulina han sido comparados con aquellos de glargina (ver figura 1 y figura 2). Al comparar con la insulina humana, se observa que la glargina tiene una asparagina en la posición A21 en lugar de glicina en la secuencia de amino ácidos de la insulina humana. Adicionalmente, la cadena B se extiende sobre dos unidades de arginina. Por lo tanto, los análogos de la insulina de la presente invención difieren de la glargina en el grupo Arg-amida y Lys-amida en la posición B32.

Tal como se puede observar al comparar las figuras 1 y 2, los análogos de insulina de la presente invención mostraron de forma sorprendente, el perfil

deseado, ventajoso en tiempo/acción, i.e. una mayor duración de la acción y poco retraso para producir efectos. Por lo tanto, se reduce significativamente el riesgo de eventos hiperglucémicos.

Además, se llevaron a cabo experimentos adicionales para demostrar el efecto sorprendente de la modificación en la posición 32. El análogo de insulina YKL241,Arg(A0), Glu(A15), His(A8), Gly(A21), Arg(B31), Arg(B32)-NH2-insulina humana, se preparó y la farmacocinética de los compuestos YKL202 y YKL241 fue examinada. Los resultados se muestran a continuación:

	Actividad reducida de la glucosa en ratas
	MTA (h) ¹
Insulina humana	1,17
Insulina glargina	2,11
YKL202	3,35
YKL 241	2,55

1MTA: tiempo medio de acción

Mientras que el tiempo medio de acción del YKL241 es 2.55, el tiempo medio de acción del análogo de insulina YKL202 (figura 1) puede ser prolongado por 3,35 horas. En comparación con el tiempo medio de acción de la glargina (2,11 horas), los análogos de insulina de la presente invención presentan un tiempo medio de acción significativamente mejorado.

En particular, al comparar YKL241 (Arg (B32)-NH2-insulina humana) y la glargina (Arg(B32)-insulina humana), se observa que la influencia en la modificación en la posición B32 es ventajosa e inesperada.

Así entonces, teniendo en cuenta que las enseñanzas de las anterioridades D1, D2 y D3 citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener los análogos de insulina acá reivindicados toda vez que no enseñan ni sugieren todas las características técnicas esenciales de los mismos y que

dichos análogos presentan un efecto mejorado e inesperado en comparación con análogos de insulina ya conocidos en el estado de la técnica, es claro que a partir de dichos documentos no era posible para un técnico medio obtener de manera obvia y/o evidente la presente invención.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30, 25 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 28 reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.

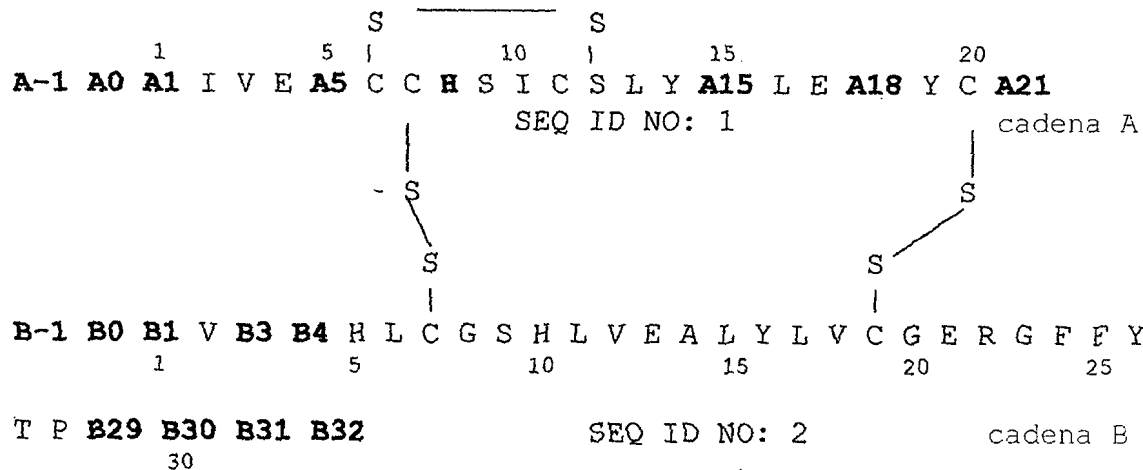
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C. **22 MAR. 2013**

REIVINDICACIONES:

1. Un análogo de insulina de la fórmula I



en que

- A-1 corresponde a Lys, Arg o un grupo amino;
- A0 corresponde a Lys, Arg o un enlace químico;
- A1 corresponde a Arg o Gly;
- A5 corresponde a Asp, Glu o Gln;
- A15 corresponde a Asp, Glu o Gln;
- A18 corresponde a Asp, Glu o Asn;
- A21 corresponde a Ala, Ser, Thr o Gly;
- B-1 corresponde a Asp, Glu o un grupo amino;
- B0 corresponde a Asp, Glu o un enlace químico;
- B1 corresponde a Asp, Glu, Phe o un enlace químico;
- B3 corresponde a Asp, Glu o Asn;
- B4 corresponde a Asp, Glu o Gln;
- B29 corresponde a Arg, Lys o un aminoácido seleccionado del grupo que comprende los aminoácidos Phe, Ala, Thr, Ser, Val, Leu, Glu o Asp, o un enlace químico;
- B30 corresponde a Thr o un enlace químico;
- B31 corresponde a Arg, Lys o un enlace químico;
- B32 corresponde a Arg-amida o Lys-amida,

en que no más de un residuo aminoácido del grupo que comprende A5, A15,

A18, B-1, B0, B1, B3 y B4 corresponde, simultánea e independientemente uno de otro, a Asp o Glu.

2. El análogo de insulina según la reivindicación 1, en que A-1 corresponde a Arg.

3. El análogo de insulina según una o más de las reivindicaciones precedentes, en que A0 corresponde a Arg.

4. El análogo de insulina según una o más de las reivindicaciones precedentes, en que A5 corresponde a Glu.

5. El análogo de insulina según una o más de las reivindicaciones precedentes, en que A15 corresponde a Glu.

6. El análogo de insulina según una o más de las reivindicaciones precedentes, en que A18 corresponde a Asp.

7. El análogo de insulina según una o más de las reivindicaciones precedentes, en que A21 corresponde a Gly.

8. El análogo de insulina según una o más de las reivindicaciones precedentes, en que B0 corresponde a Glu.

9. El análogo de insulina según una o más de las reivindicaciones precedentes, en que B3 corresponde a Asp.

10. El análogo de insulina según una o más de las reivindicaciones precedentes, en que B4 corresponde a Glu.

11. El análogo de insulina según una o más de las reivindicaciones 1 a 10, seleccionado de un grupo que comprende:

Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Lys (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Lys (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Lys (B30) – NH₂ insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), Glu (A5), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), Asp (A18), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ –insulina

humana,

Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), Glu (A15), His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Asp (B3), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B4), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Glu (B0), Arg (B31), Lys (B32) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A-1), Arg (A0), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Arg (B30) – NH₂ –insulina humana,

Arg (A0), Arg (A1), His (A8), Gly (A21), Lys (B30) – NH₂ –insulina humana,

His (A8), Gly (A21), Arg (B31), Arg (B32) – NH₂ –insulina humana,

12. Una formulación del análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en que la formulación está en una forma acuosa que comprende el análogo de insulina disuelto, agentes isotónicos, estabilizantes y conservantes.

13. Una formulación del análogo de insulina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en que la formulación está en forma de un polvo.

14. La formulación según la reivindicación 13, en que el análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 está presente en forma cristalina y/o amorfa.
15. Una formulación del análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en que la formulación está en forma de una suspensión.
16. Una formulación del análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en que la formulación comprende, adicionalmente, un compuesto químico.
17. ADN que codifica un precursor de un análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
18. ADN que codifica la cadena A de un análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
19. ADN que codifica la cadena B de un análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
20. Un vector que comprende un ADN según una o más de las reivindicaciones 17 a 19.
21. Un análogo de preproinsulina, en donde el péptido C porta el residuo aminoácido arginina en su extremo N y su extremo C se caracteriza por la forma Arg Arg, Arg Lys o Lys Arg Arg.
22. La formulación según una o más de las reivindicaciones 12 a 16, que comprende, adicionalmente, un péptido similar al glucagón-1 (GLP1) oon análogo o un derivado del mismo, o exendina-3 ó -4 o un análogo o derivado del mismo.
23. La formulación según la reivindicación 22, que comprende, adicionalmente,

exendina-4.

24. La formulación según la reivindicación 22, en donde un análogo de exendina-4 se selecciona de un grupo que comprende

H-desPro³⁶-exendina-4-Lys₆-NH₂,

H-des(Pro^{36,37})-exendina-4-Lys₄-NH₂ y

H-des(Pro^{36,37})-exendina-4-Lys₅-NH₂,

o una sal farmacológicamente tolerable de los mismos.

25. La formulación según la reivindicación 22, en donde un análogo de exendina-4 se selecciona de un grupo que comprende

desPro³⁶[Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶[IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴, IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39),

desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-2 (1-39),

desPro³⁶[Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendina-2 (1-39),

desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4 (1-39) y

desPro³⁶[Met(O)¹⁴Trp(O₂)²⁵, IsoAsp²⁸]exendina-4 (1-39)

o una sal farmacológicamente tolerable de los mismos.

26. La formulación según la reivindicación 22, en que el péptido -Lys₆-NH₂ está fijado a los extremos C de los análogos de exendina-4.

27. La formulación según la reivindicación 22, en donde un análogo de exendina-4 se selecciona de un grupo que comprende

H-(Lys)₆- des Pro³⁶[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂

des Asp²⁸Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39) -NH₂,

H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,

des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸[Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,

H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆-des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-
 NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Me(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 des Met(O)¹⁴ Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅ des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-
 NH₂,

H-(Lys)₆- des Pro³⁶ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-Lys₆-NH₂,
 des Asp²⁸ Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵]exendina-4(1-39)-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-
 NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-NH₂,
 des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-(Lys)₆-NH₂,
 H-(Lys)₆- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-39)-
 (Lys)₆-NH₂,
 H-Asn-(Glu)₅- des Pro³⁶, Pro³⁷, Pro³⁸ [Met(O)¹⁴, Trp(O₂)²⁵, Asp²⁸]exendina-4(1-
 39)-(Lys)₆-NH₂,

o una sal farmacológicamente tolerable de los mismos.

28. La formulación según la reivindicación 22, que adicionalmente comprende Arg³⁴, Lys²⁶ (N^ε(γ-glutamyl(N^α-hexadecanoil))) GLP-1 (7-37) [liraglutida].