



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITO



02 112484

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO (SICP-IA)
Radicación : 02112464 00000000 Folios: 145
Fecha (AMD): 2002-12-11 16:30:21
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNC1 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ELI LILLY AND COMPANY Dirección: : Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Indianapolis, Estado de Indiana, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Indiana, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
--------------------------------------	--	--

3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.681</u> TP <u>10.784</u>
---	---	---

4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: GLAESNER, Wolfgang y MILLICAN, Rohn, Lee. Dirección: 7512 Fieldstone Court, Indianapolis, IN 46254 y 5319 Deer Creek Avenue, Indianapolis, IN 46254. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.
---------------------------------------	---

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. <u>PCT/US01/16474</u>	Fecha: <u>01/06/01</u>
Publicación Internacional No. <u>WO 01/98331 A2</u>	Fecha: <u>27/12/01</u>

6 Título (54) "ANÁLOGOS DE PÉPTIDO-1 DEL TIPO GLUCAGÓN"

7 Clasificación Internacional (51) CO7K 14/00

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US y US</u>	(32) Fecha <u>16/06/00 y 13/10/00</u>	(31) Número de Solicitud <u>60/212,171 y 60/240,349</u>
---	--	---	---

9 Comprobante de Pago No. 02-77,586 Fecha: Nov 20 de 2002

ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal. Protocolizado bajo el número 11.271.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Informe de Búsqueda Preliminar y su traducción, Publicación y su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

His-Xaa₁-Glu-Gly-Xaa₇-Xaa₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₆-Ser-
Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Xaa₂₄-Ala-Xaa₂₅-Xaa₂₇-Phe-
Ile-Xaa₂₈-Trp-Leu-Xaa₂₉-Xaa₃₀-Xaa₃₁-Xaa₃₂-R
Formula 1 (SEQ ID NO: 1)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Bta.

T.P. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Radicación : 02112464 00000000
Fecha (AND): 2002-12-11 16:30:21
Tramite : 011 PCI-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 77,586
FECHA : NOVIEMBRE 20 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139944	20/11/2002	8,038,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
			TOTAL : \$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

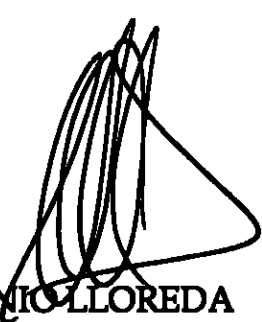
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Servicios de Digitalización y más

4

Expediente No		No de Follo
Item	02.112464 No de Unidades	✓
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA x	1
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: Sobre Vacio		

Folios 5, 6, 7, 8 : EXTRACTO ABUSIVUM
TARJETAS INCLUIDO.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

Remitente : LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA
DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

PCT

Destinatario:

ELI LILLY AND COMPANY
Attn. Steward, Mark, J.
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

NOTIFICACIÓN RELATIVA A LA TRANSMISIÓN DEL INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL O DE LA DECLARACIÓN (PCT Regla 44.1)

Fecha de envío
(día / mes / año) 08 / 07 / 2002

Referencia del solicitante o agente
X - 13989

PARA ACCIONES POSTERIORES: Véanse los párrafos 1 y 4 siguientes

Nº de solicitud internacional
PCT / US 01 / 16474

Fecha de presentación internacional
01 / 06 / 2001

Solicitante
ELI LILLY AND COMPANY

1. ☒ Se notifica al solicitante que el Informe de Búsqueda Internacional ha sido concluido y remitido.

Presentación de modificaciones y declaración en virtud del artículo 19:

El solicitante está autorizado, si lo desea, a modificar las reivindicaciones de la Solicitud Internacional (Ver Regla 48).

¿Cuándo? El plazo límite para la presentación de dichas modificaciones es normalmente de 2 meses desde la fecha de transmisión del Informe de Búsqueda Internacional; sin embargo, para mayores detalles, véanse las notas de acompañamiento del formulario.

¿Dónde? Directamente al International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
2111 Geneva 20, Suiza
Fax No. : (41-22) 740.14.35

Para más detalles respecto de las instrucciones de envío, véanse las notas del formulario de acompañamiento.

2. ☒ Se notifica al solicitante que el Informe de Búsqueda Internacional no ha sido concluido ni remitido, y que la declaración en virtud del Artículo 17 (2) (a) ha sido transmitida.

3. ☒ Respecto de la reclamación de pago de tasa (s) adicional (es) en virtud de la Regla 40.2, se le notifica al solicitante que :

☒ La reclamación junto con la decisión adoptada ha sido transmitido al la Oficina Internacional junto con la petición del solicitante de envío de la reclamación y de la decisión adoptada a las Oficinas designadas.

☒ no se ha adoptado ninguna decisión sobre la reclamación de pago; el solicitante notificará tan pronto como sea posible la decisión que se adopte.

4. Acción (es) posteriores : Se le recuerda al solicitante los siguientes extremos :

Transcurridos 18 meses desde la fecha de prioridad , será publicada la solicitud internacional por la Oficina Internacional. Si el solicitante desea evitar o posponer la publicación, deberá de ser enviada a la Oficina Internacional la notificación de retirada de la solicitud internacional, o de la solicitud de prioridad, tal y como establecen las Reglas 90 bis.1 y 90 bis. 3, respectivamente, antes de concluir la preparación técnica de la publicación.

Dentro de los 19 meses siguientes a la fecha de prioridad, deberá ser presentada una solicitud de examen preliminar internacional si el solicitante desea posponer la entrada dentro de la fase nacional hasta los 30 meses siguientes a la fecha de prioridad (en algunas Oficinas después).

Dentro de los 20 meses siguientes a la fecha de prioridad, el solicitante deberá llevar a cabo ante todas las Oficinas designadas que no hayan sido elegidas previamente en la solicitud los actos requeridos para la entrada en la fase nacional o, en una elección posterior, dentro de los 19 meses siguientes a la fecha de prioridad, salvo que no estén obligados por el Capítulo II.

Nombre y dirección postal de la Autoridad Internacional de Búsqueda
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31 - 70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31 - 70) 340-3018)

Funcionario competente

Joannes Vergoosen

10
6

NOTAS AL FORMULARIO PCT / ISA / 220

Las presentes Notas pretenden dar las instrucciones básicas concernientes a la presentación de modificaciones en virtud del Artículo 19. Las Notas se basan en los requisitos establecidos en el Tratado de Cooperación en materia de Patentes, los Reglamentos y las Instrucciones Administrativas existentes en virtud de ese Tratado. En caso de discrepancia entre estas Notas y aquellos requisitos, éstos últimos serán de aplicación. Para más información, véase también la Guía del Solicitante del PCT publicada por la WIPO.

En estas Notas, "Artículo", "Regla" y "Sección" se refiere a las disposiciones del PCT, a los Reglamentos del PCT y a las Instrucciones Administrativas del PCT.

INSTRUCCIONES CONCERNIENTES A LAS MODIFICACIONES ESTABLECIDAS EN EL ARTÍCULO 19

El solicitante tiene, tras de haber recibido el Informe de búsqueda internacional, la posibilidad de presentar modificaciones a las reivindicaciones de la solicitud internacional. Debe, sin embargo, remarcarse el hecho de que, en cuanto que todas las partes de la solicitud internacional (reivindicaciones, descripciones y dibujos) pueden ser modificadas durante el procedimiento del examen preliminar, usualmente no hay necesidad de presentar enmiendas a las reivindicaciones en virtud del artículo 19, salvo cuando, por ejemplo, el solicitante desee retrasar lo más posible la publicación a los fines de garantizar una protección provisional, o tiene alguna otra razón para modificar las reivindicaciones antes de la publicación internacional. Asimismo, debe remarcarse el hecho de que la protección provisional está disponible en algunos Estados únicamente.

¿Qué partes de la solicitud internacional pueden ser modificadas?

En virtud del artículo 19, únicamente pueden modificarse las reivindicaciones.

Durante la fase internacional, las reivindicaciones podrán también ser modificadas (o remodificadas) al amparo del artículo 34 ante la Administración encargada del Examen Preliminar internacional. Las descripciones y los dibujos podrán también ser modificados en virtud del artículo 34 ante la Administración encargada del Examen Preliminar internacional.

Al entrar en la fase nacional, podrán ser modificadas todas las partes de la solicitud internacional en virtud del artículo 28 o, cuando proceda, en virtud del artículo 41.

¿Cuándo?

Dentro de los 2 meses siguientes a la fecha de transmisión del informe de búsqueda internacional o dentro de los 16 meses siguientes a la fecha de prioridad, cualquiera que sea la fecha que expire antes de las dos. Debe señalarse, sin embargo, que las modificaciones podrán ser consideradas recibidas en fecha si son recibidas por la Oficina internacional después de haber expirado el plazo límite aplicable aunque antes de la conclusión de las preparaciones técnicas de la publicación internacional (Regla 48.1).

¿En qué casos no se pueden presentar las modificaciones?

Las modificaciones podrán únicamente presentarse con la Oficina internacional y no con la Oficina receptora o la Administración encargada de la búsqueda internacional (regla 48.2).

En los casos en que se ha presentado o se presente una petición de examen preliminar internacional, véase a continuación lo que sigue.

¿Cómo?

Bien cancelando una reivindicación o más, bien añadiendo una reivindicación o más o modificando el texto de una o más de las reivindicaciones presentadas.

Se presentará una nueva hoja de sustitución para cada una de las hojas de las reivindicaciones que, por haber sido introducida una modificación o varias modificaciones, difieran de la hoja presentada originalmente.

Todas las reivindicaciones que aparezcan en una hoja de sustitución deberán estar numeradas en numeración árabe. En el caso de que una reivindicación sea cancelada, no será preciso volver a numerar las reivindicaciones restantes. En todos los casos en que las reivindicaciones estén numeradas de nuevo, éstas deberán numerarse de forma consecutiva (Instrucciones administrativas, Sección 205(b)).

Las reivindicaciones deberán realizarse en el idioma en que la solicitud internacional fuere publicada.

¿Qué documentos deben / pueden acompañar a las modificaciones?

Carta (Sección 205(b)) :

Las modificaciones deberán de presentarse junto con una carta.

La carta no deberá publicarse junto con la solicitud internacional ni las reivindicaciones modificadas. Dicha carta no deberá identificarse con la "Declaración del Artículo 19 (1)" (Véase a continuación, bajo el epígrafe "la Declaración del Artículo 19 (1)").

La carta deberá estar redactada en inglés o francés, a elección del solicitante. Sin embargo, si el idioma de la solicitud internacional es el inglés, la carta deberá estar redactada en inglés; en caso de que el idioma de la solicitud internacional sea el francés, la carta deberá estar redactada en francés.

11
7

NOTAS AL FORMULARIO PCT / ISA / 220 (Continuación)

La carta deberá indicar las diferencias entre las reivindicaciones tal y como se presentaron originalmente y las reivindicaciones modificadas. Deberá en particular indicar, en conexión con cada reivindicación que aparezca en la solicitud internacional (en el bien entendido que las indicaciones idénticas concernientes a varias reivindicaciones deberán quedar agrupadas), los siguientes extremos

- (i) la reivindicación permanece inalterada;
- (ii) la reivindicación es cancelada;
- (iii) la reivindicación es nueva;
- (iv) la reivindicación reemplaza a una o más de las reivindicaciones tal y como fueron presentadas originalmente;
- (v) la reivindicación es el resultado de la división de una reivindicación tal y como fue presentada originalmente.

Los siguientes ejemplos ilustran la manera en que las modificaciones deben ser explicadas en la carta de acompañamiento:

1. [En el caso de que originalmente hubiere 48 reivindicaciones y tras de la modificación de algunas de ellas termine habiendo 51] : "Las reivindicaciones 1 a 29, 31, 32, 34, 35, 37 a 48 fueron modificadas por reivindicaciones de un mismo número; las reivindicaciones 30, 33 y 36 permanecerán inalteradas, y las nuevas reivindicaciones 49 a 51 se añadirán a las existentes."
2. [En el caso de que originalmente existieren 15 reivindicaciones y tras de las modificaciones de las reivindicaciones hubiere 11] : "Las reivindicaciones 1 a 15 serán reemplazadas por las reivindicaciones 1 a 11."
3. [En el caso de que originalmente hubiere 14 reivindicaciones y las modificaciones consistieren en la cancelación de algunas de las reivindicaciones y en añadir otras nuevas] : "Las reivindicaciones 1 a 6 y 14 permanecerán inalteradas; las reivindicaciones 7 a 13 se cancelan; y se añaden las nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17." o "Las reivindicaciones 7 a 13 se cancelan; se añaden las nuevas reivindicaciones 15, 16 y 17; y el resto de las reivindicaciones permanecen inalteradas."
4. [En caso de que se realicen varios tipos de modificaciones] : "Las reivindicaciones 1-10 permanecerán inalteradas; las reivindicaciones 11 a 13, 18 y 19 se cancelan; las reivindicaciones 14, 15 y 16 se reemplazan por la reivindicación 14 modificada; la reivindicación 17 se subdivide en las reivindicaciones 15, 16 y 17 modificadas; se añaden las nuevas reivindicaciones 20 y 21."

"Declaración del Artículo 19 (1)" (Regla 46.4)

Las modificaciones pueden ser acompañadas por una declaración que explique las modificaciones e indique cualquier efecto que dichas modificaciones puedan tener en la descripción y en los dibujos (que no pueden ser modificados bajo el artículo 19 (1)).

La declaración será publicada con la solicitud internacional y las reivindicaciones modificadas.

Deberá presentarse en el idioma en que la solicitud internacional sea publicada.

Deberá ser breve, que no exceda de 500 palabras si estuviere redactada en inglés o fuere traducida al inglés.

No deberá confundirse con la carta de acompañamiento ni sustituir a ésta en lo que se refiere a la indicación de las diferencias entre las reivindicaciones presentadas originalmente y las reivindicaciones modificadas. Deberá presentarse en hoja aparte y deberá identificarse claramente en el encabezamiento, preferiblemente mediante la expresión "Declaración del Artículo 19 (1)."

No deberá contener ningún comentario omitido en el informe de búsqueda internacional o la oportunidad de citas contenidas en este informe. La referencia a las citas, relativas a una determinada reivindicación, contenidas en el informe de búsqueda internacional puede ser hecha únicamente en relación con una modificación de dicha reivindicación.

Consecuencias de haber sido ya presentada la petición de examen preliminar internacional

Si, en cualquier momento de la presentación de cualquier modificación en virtud del Artículo 19, se hubiere presentado ya una petición de examen preliminar internacional, el solicitante deberá preferentemente, al mismo tiempo de la presentación de las modificaciones con la Oficina Internacional, presentar también una copia de dichas modificaciones con la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional (ver Regla 62.2 (a), primera parte).

Efectos relativos a la traducción de una solicitud internacional para la entrada en la fase nacional

Se atrae la atención de los solicitantes sobre el hecho de que, a la entrada en la fase nacional, podrá ser proporcionada una traducción de las reivindicaciones tal y como han quedado modificadas en virtud del Artículo 19 ante la Oficina designada / seleccionada, en lugar de, o junto a, la traducción de las reivindicaciones tal y como fueron presentadas originalmente.

Para mayores detalles sobre los requisitos de cada Oficina designada / seleccionada, véase el Volumen II de la Guía de Solicitante PCT.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES
PCT

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

(Artículo 18, así como reglas 43 y 44 PCT)

Nº de expediente del solicitante o del agente X-13889	POSTERIOR PROCEDIMIENTO	Véase la notificación del envío del Informe Internacional de búsqueda (formulario PCT/ISA/220), así como el punto 5 indicado a continuación, en la medida que corresponda
Nº de expediente internacional PCT/US 01/16474	Fecha de solicitud internacional (Día/mes/año) 01/08/2001	(Primera) fecha de prioridad (día/mes/año) 18/08/2000

Solicitante

ELI LILLY AND COMPANY

Este Informe Internacional de búsqueda fue elaborado por la autoridad internacional de búsqueda y se envía al solicitante de acuerdo con el artículo 18. Una copia se envía a la Oficina Internacional.

Este Informe Internacional de búsqueda incluye un total de 3 hojas.

☒ Además, se adjunta una copia de los documentos acerca del estado de la técnica indicados en este informe.

1. Base del Informe

- a. Respecto al idioma, la búsqueda internacional se ha realizado en base a la solicitud internacional en el idioma en el que se ha presentado, siempre que no se haya especificado otro idioma bajo este punto.

La búsqueda internacional se ha realizado a base de una traducción de la solicitud internacional presentada ante la autoridad (regla 23.1 b).

- b. Respecto a la secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos descrita en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se ha realizado a base del protocolo de secuencia que

☒ Está incluido en la solicitud internacional de forma escrita.

☒ Se ha presentado junto con la solicitud internacional de forma legible por ordenador.

Se ha presentado en la autoridad posteriormente de forma escrita.

Se ha presentado en la autoridad posteriormente de forma legible por ordenador.

Se ha presentado la declaración que el protocolo de secuencia presentado posteriormente de forma escrita no va más allá del contenido informativo de la solicitud internacional en el momento de la solicitud.

Se ha presentado la declaración que las informaciones registradas de forma legible por ordenador corresponden al protocolo de secuencia escrito.

2. ☒ Determinadas reivindicaciones han resultado ser no investigables (véase el campo I).

3. Falta de unidad de la invención (véase el campo II).

4. Respecto a la denominación de la invención

☒ Se concede el texto literal presentado por el solicitante.

La autoridad ha fijado el texto literal de la siguiente forma:

5. Respecto al resumen

☒ se concede el texto literal presentado por el solicitante.

La autoridad ha fijado el texto literal según la regla 38.2b) en la versión indicada en el campo III. El solicitante puede presentar ante la autoridad sus comentarios al respecto en el plazo de un mes después de la fecha del envío de este Informe Internacional de búsqueda.

6. La siguiente reproducción de los dibujos debe publicarse con el resumen: Fig. Nº

Según la proposición del solicitante

☒ Ninguna de las figuras

Porque el propio solicitante no ha propuesto ninguna figura.

Porque esta figura caracteriza mejor la invención.

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

43
9

Nº de expediente Internacional PCT/US 01/18474		
A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE SOLICITUD NIP 7 C07K14/005 A81K38/26 A81P3/10		
Según el nomenclátor Internacional de patentes (NIP) o según el nomenclátor nacional y el NIP		
B. CAMPOS INVESTIGADOS Material mínimo comprobado en la búsqueda (sistema de clasificación y símbolos de clasificación) NIP 7 C07K A81K A81P		
Publicaciones Investigadas que, sin embargo, no forman parte del material mínimo comprobado, en la medida que pertenezcan a los campos de la búsqueda		
Base de datos electrónica consultada en la búsqueda Internacional (nombre de la base de datos y conceptos de búsqueda eventualmente utilizados) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
DOCUMENTOS CONSIDERADOS FUNDAMENTALES		
Categoría*	Denominación de la publicación, si es necesario, indicándose las partes relevantes	Resp. a reivindicación Nº
X	WO 00 07817 A (NOVO NORDISK A/S) 17 de febrero de 2000 (2000-02-07) pág. 9 - 50	1
X	WO 99 30731 A (ELI LILLY AND COMPANY) 24 de junio de 1999 (1999-06-24) pág. 5 - 8; reivindicaciones 5, 8, 14	1
X	WO 98 19898 A (ELI LILLY AND COMPANY) 14 de mayo de 1998 (1998-05-14) pág. 4, líneas 20 - pág. 18, línea 17; ejemplo 1	1
X	US 5 977 071 A (GALLOWAY ET AL.) 2 de noviembre de 1999 (1999-11-02) mencionado en la solicitud columna 7; reivindicaciones 1 - 8; tabla 1	1
- / -		
X Otras publicaciones se indican en la continuación del campo C		X Véase el anexo Familia de patentes
* Categorías especiales de las publicaciones indicadas "A" Publicación que define el estado general de la técnica, pero que no debe considerarse especialmente relevante "E" Documento anterior que, sin embargo, no se ha publicado antes de la fecha de solicitud Internacional o incluso posteriormente a ésta. "L" Publicación que hace dudosos la reivindicación de la prioridad o con la que se pretende comprobar la fecha de publicación de otra publicación indicada en el informe de búsqueda o que se indica por otra razón especial (según se indique). "O" Publicación que se refiere a una descripción oral, un uso, una exposición u otras medidas "P" Publicación que se ha publicado antes de la fecha de solicitud Internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada.		"T" Publicación posterior, que se ha publicado después de la fecha de solicitud Internacional o después de la fecha de prioridad y con la que no colisiona la solicitud, indicándose sólo para la comprensión del principio en el que se basa la invención o de la teoría en la que se basa la misma. "X" Publicación de importancia especial; solamente en base a esta publicación, la invención reivindicada no puede considerarse nueva ni puede considerarse que la misma esté basada en una actividad inventiva. "Y" Publicación de importancia especial; no puede considerarse que la invención reivindicada esté basada en una actividad inventiva, si la publicación se asocia a una o a varias otras publicaciones de esta categoría y si esta asociación es evidente para un experto. "Z" Publicación que es miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la finalización de la búsqueda Internacional 20 de junio de 2002		Fecha de envío del Informe Internacional de búsqueda 07/08/2002
Nombre y dirección postal de la Autoridad Internacional de Búsqueda Europäisches Patentamt (Oficina Europea de Patentes) P.B. 5818 Patentleer 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 spo nl. Fax (+31-70) 340-3016		Empleado autorizado Schmidt W.

A4
10

Nº de expediente Internacional
PCT/us 01/16474

C. (continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS FUNDAMENTALES		
Categoría ^a	Denominación de la publicación, si es necesario, indicándose las partes relevantes	Resp. a reivindicación Nº
X	WO 91 11457 A (BUCKLEY DI ET AL.) 8 de agosto de 1991 (1991-08-08) pág. 2, líneas 24 - pág. 7, línea 8; reivindicaciones 1 - 14; tablas 1, 2	1
X	DEACON CF ET AL.: "Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity" DIABETOLOGIA, vol. 41, 1998, pág. 271 - 278, XP002202152 pág. 276; figura 3; tablas 1, 3	1

Otra información continuación del PCT / ISA / 210

Continuación del recuadro I. 2

Reivindicaciones Nos. : 1-35, 38-45 (todas parcialmente)

Las presentes reivindicaciones 1-35 y 38-45 relativas a un número extremadamente amplio de posibles componentes. De hecho, las reivindicaciones contienen tantas variantes y condicionantes que aparece una total falta de claridad y concisión en lo que respecta al significado del artículo 6 PCT, hasta el punto de que se hace imposible dar sentido a la búsqueda de las reivindicaciones.

Aún más, con la argumentación en el sentido del Artículo 6 PCT y la descripción conforme a la letra del Artículo 5 PCT, únicamente pueden encontrar algunos de los componentes reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones al carecer de dicho apoyo y la solicitud al carecer de dicha descripción, hacen aún más imposible si cabe una búsqueda significativa del ámbito total reivindicado.

Por otra parte, la fase inicial de la búsqueda reveló la existencia de 281 documentos con SEQ ID NO 1 (incluyendo los condicionantes) relativos al aspecto de la novedad. Así muchos documentos han sido corregidos de modo que no es posible determinar qué partes de las reivindicaciones definen el objeto cuya protección puede legítimamente solicitarse (Artículo 6).

En consecuencia, la búsqueda ha sido llevada a cabo para aquellas partes de la solicitud que aparezcan verdaderamente claras, concisas y argumentadas, principalmente los componentes GLP – 1 descritos en la tabla 1 (páginas 30 – 33 de la presente solicitud) dentro del sentido de la reivindicación 1 y de los componentes GLP – 1 de las reivindicaciones 36 y 37.

Se atrae la atención de los solicitantes hacia el hecho de que estas reivindicaciones, o partes de las mismas, relativas a las invenciones respecto de las cuales no se ha elaborado ningún informe de búsqueda internacional, no necesitará ser objeto de un examen preliminar internacional (regla 68.1 (e) PCT). Se advierte al solicitante de que la política de la EPO cuando actúa en tanto que Administración encargada del Examen Preliminar Internacional normalmente no es la de llevar a cabo un examen preliminar sobre un objeto que no haya sido previamente buscado. Tal es el caso, con independencia de si las reivindicaciones hayan sido modificadas o no a la recepción del informe de búsqueda internacional o durante el procedimiento del capítulo II.

46
12

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	PCT / US 01 / 16474
-----------------------------------	---------------------

Recuadro I
Observaciones respecto de aquellas reivindicaciones que no pueden buscarse (Continuación del punto 1 de la Primera Página)

El presente Informe Internacional de Búsqueda no ha podido concretarse respecto de algunas de las reivindicaciones en virtud del Artículo 17 (2) (a), por las razones que siguen:

- Reivindicaciones No.:**
dado que se refieren a un objeto cuya búsqueda no ha sido solicitada a esta Administración, principalmente:

Si bien las reivindicaciones 40-43 están dirigidas al método de tratamiento del cuerpo humano / o en animales, la búsqueda ha sido llevada a cabo y se ha basado en los efectos alegados del componente / composición.
- Reivindicaciones No.:** 1-35, 38-45 (todas parcialmente)
dado que se refieren a partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos al efecto, de modo que no puede llevarse a cabo ninguna Búsqueda Internacional apropiada, concretamente:

Ver más información en la página PCT / ISA / 210
- Reivindicaciones No.:**
dado que son reivindicaciones dependientes y no están establecidas de acuerdo con el primer y segundo párrafo de la Regla 8.4 (a)

Recuadro II Observaciones respecto de la falta de unidad de invención (Continuación del punto 2 de la Portada)

Esta Administración de Búsqueda Internacional ha encontrado invenciones múltiples en esta solicitud internacional, tal y como sigue:

- En tanto que han sido satisfechas por el solicitante todas las tasas adicionales de búsqueda, en tiempo y forma, el presente Informe de Búsqueda Internacional cubrirá todas las reivindicaciones susceptibles de ser buscadas.
- En tanto que todas las reivindicaciones susceptibles de ser buscadas pueden ser en efecto buscadas sin un empleo mayor en ello que justificar una tasa adicional, esta Administración no requiere del solicitante ningún pago de tasa adicional.
- En tanto que únicamente algunas de las tasas de búsquedas adicionales han sido satisfechas en tiempo y forma por el solicitante, el presente Informe de Búsqueda Internacional únicamente cubrirá las reivindicaciones cuyas tasas de búsqueda hayan sido satisfechas, concretamente las reivindicaciones No.:
- No ha sido satisfecha ninguna tasa de búsquedas adicionales en tiempo y forma por el solicitante. Consiguientemente, el presente Informe de Búsqueda Internacional únicamente cubrirá la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones; abarcando a las reivindicaciones No.:

Cuestiones sobre la reclamación

☐ Las tasas búsqueda adicional se acompañan de reclamación presentada por el solicitante

☐ No se acompaña reclamación de pago de las tasas de búsqueda adicional

Formulario PCT / ISA / 210 (portada) (Julio 1998)

INFORME INTERNACIONAL DE BÚSQUEDA

47
13

Datos respecto a publicaciones que forman parte de la misma familia de patentes

Nº de expediente internacional
PCT/US 01/16474

Documento de patente indicado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0007617 A	17-02-2000	AU	5027299 A
		WO	0007617 A1
		EP	1100530 A1
WO 9930731 A	24-06-1999	AU	1821899 A
		BR	9813658 A
		CA	2315243 A1
		CN	1281369 T
		CZ	20002104 A3
		EP	0926159 A2
		HR	20000409 A1
		HU	0100046 A2
		JP	2002508332 T
		NO	20003081 A
		NZ	505182 A
		PL	341210 A1
		TR	200001726 T2
		WO	9930731 A1
		ZA	9811466 A
WO 9819698 A	14-05-1998	US	6191102 B1
		AU	734042 B2
		AU	5245798 A
		EP	0948191 A1
		HU	0003314 A2
		NO	982557 A
		NZ	335995 A
		PL	334317 A1
		WO	9819698 A1
		ZA	9709904 A
US 5977071 A	02-11-1999	US	5705483 A
		US	6133235 A
		US	6388053 B1
		AU	708159 B2
		AU	2026895 A
		BR	9503036 A
		CA	2150080 A1
		CN	1131674 A
		CZ	9501321 A3
		EP	0733644 A1
		FI	952536 A
		HU	74729 A2
		IL	113809 A
		JP	8289097 A
		NO	952034 A
		NZ	272186 A
		PL	308783 A1
		RU	2147588 C1
		TW	389769 B
		ZA	9504141 A
		CA	2137206 A1
		EP	0658568 A1
		JP	7198695 A
WO 9111457 A	06-08-1991	AT	164852 T
		CA	2073656 A1
		DE	69129226 D1

48-

14

Nº de expediente Internacional
PCT/US 01/16474

Formulario PCT/ISA/210 (Anexo Familia de Patentes) (Julio de 1992)

Received

JUL 10 2002

Eli Lilly and Company
From the International Division

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

08 Aug 2002

To:
ELI LILLY AND COMPANY
Attn. Stewart, Mark, J.
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
UNITED STATES OF AMERICA

Date of mailing
(day/month/year) 08/07/2002

Applicant's or agent's file reference
X-13989

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US 01/16474

International filing date
(day/month/year) 01/06/2001

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 80bis.1 and 80bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Joannes Vergoosen 
--	---

20
16

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, as a result of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

21
17

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 28, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 18(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 18(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 18(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. References to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 18, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequences with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 18 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-13989	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 01/16474	International filing date (day/month/year) 01/06/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/06/2000
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☒ contained in the international application in written form.

☒ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/16474

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K14/605 A61K38/26 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 07617 A (NOVO NORDISK A/S) 17 February 2000 (2000-02-17) page 9 -page 50	1
X	WO 99 30731 A (ELI LILLY AND COMPANY) 24 June 1999 (1999-06-24) page 5 -page 9; claims 5,9,14	1
X	WO 98 19698 A (ELI LILLY AND COMPANY) 14 May 1998 (1998-05-14) page 4, line 20 -page 18, line 17; example 1	1
X	US 5 977 071 A (GALLOWAY ET AL.) 2 November 1999 (1999-11-02) cited in the application column 7; claims 1-8; table 1	1
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C

☒ Patent family members are listed in annex

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2002

Date of making of the international search report

08/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P B 5018 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl

Authorized officer

Schmidt U

24
20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 01/16474

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 91 11457 A (BUCKLEY DI ET AL.) 8 August 1991 (1991-08-08) page 2, line 24 -page 7, line 8; claims 1-14; tables 1,2	1
X	DEACON CF ET AL.: "Dipeptidyl peptidase IV resistant analogues of glucagon-like peptide-1 which have extended metabolic stability and improved biological activity" DIABETOLOGIA, vol. 41, 1998, pages 271-278, XP002202152 page 276; figure 3; tables 1,3	1

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-35,38-45 (all partially)

Present claims 1-35 and 38-45 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many variables and provisos that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Furthermore, support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that also for these reasons a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

In addition, the initial phase of the search revealed 281 documents comprising SEQ ID NO 1 (including the provisos) relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

Consequently, the search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear, concise and supported, namely GLP-1 compounds disclosed in table 1 (pages 30-33 of the current application) within the meaning of claim 1 and GLP-1 compounds of claims 36 and 37.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 01/16474

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 40-43 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 1-35, 38-45 (all partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 01/16474

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0007617	A	17-02-2000	AU 5027299 A WO 0007617 A1 EP 1100530 A1	28-02-2000 17-02-2000 23-05-2001
WO 9930731	A	24-06-1999	AU 1821899 A BR 9813658 A CA 2315243 A1 CN 1281369 T CZ 20002104 A3 EP 0926159 A2 HR 20000409 A1 HU 0100046 A2 JP 2002508332 T NO 20003081 A NZ 505182 A PL 341210 A1 TR 200001726 T2 WO 9930731 A1 ZA 9811466 A	05-07-1999 10-10-2000 24-06-1999 24-01-2001 15-08-2001 30-06-1999 31-10-2000 28-05-2001 19-03-2002 08-08-2000 31-05-2002 26-03-2001 23-10-2000 24-06-1999 14-06-2000
WO 9819698	A	14-05-1998	US 6191102 B1 AU 734042 B2 AU 5245798 A EP 0946191 A1 HU 0003314 A2 NO 992557 A NZ 335995 A PL 334317 A1 WO 9819698 A1 ZA 9709904 A	20-02-2001 31-05-2001 29-05-1998 06-10-1999 28-02-2001 15-06-1999 23-02-2001 14-02-2000 14-05-1998 25-05-1998
US 5977071	A	02-11-1999	US 5705483 A US 6133235 A US 6388053 B1 AU 708159 B2 AU 2026895 A BR 9503036 A CA 2150080 A1 CN 1131674 A CZ 9501321 A3 EP 0733644 A1 FI 952536 A HU 74729 A2 IL 113809 A JP 8269097 A NO 952034 A NZ 272186 A PL 308783 A1 RU 2147588 C1 TW 389769 B ZA 9504141 A CA 2137206 A1 EP 0658568 A1 JP 7196695 A	06-01-1998 17-10-2000 14-05-2002 29-07-1999 03-10-1996 23-09-1997 22-09-1996 25-09-1996 16-10-1996 25-09-1996 22-09-1996 28-02-1997 26-07-2000 15-10-1996 23-09-1996 29-01-1997 30-09-1996 20-04-2000 11-05-2000 22-11-1996 10-06-1995 21-06-1995 01-08-1995
WO 9111457	A	08-08-1991	AT 164852 T CA 2073856 A1 DE 60120026 B1	15-04-1998 25-07-1991 14-05-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 01/16474

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9111457	A	DE 69129226 T2	30-07-1998
		DK 512042 T3	11-05-1998
		EP 0512042 A1	11-11-1992
		ES 2113879 T3	16-05-1998
		JP 3262329 B2	04-03-2002
		JP 2001151798 A	05-06-2001
		WO 9111457 A1	08-08-1991
		US 5545618 A	13-08-1996

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
27 de Diciembre de 2001 (27 . 12 . 2001)

WIPO
OMPI

(Código de Barras)
(10) Número de Publicación Internacional
WO 01 / 98331 A2

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patente : C07 K 14 / 00
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT / US 01 / 16474
(22) Fecha de Presentación Internacional: 1 de junio de 2001 (01 . 06 . 2001)
(25) Idioma de presentación: Inglés
(26) Idioma de publicación: Inglés
(30) Datos de prioridad:

60 / 212,171 16 de junio de 2000 (16.06.2000) US
60 / 240,348 13 de octubre de 2000 (13.10.2000) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto EEUU): ELI LILLY AND COMPANY [US / US]: Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US)

3 Inventores; y

(75) Inventores / Solicitantes (para los EEUU únicamente) : GLAESNER, Wolfgang [DE / US]; 7512 Fieldstone Court, Indianapolis, IN 46254 (US).
MILLICAN, Rohn, Lee [US / US]; 5319 Deer Creek Avenue, Indianapolis, IN 46254 (US).

(74) Agentes : STEWART, Mark, J., et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US)

(81) Estados Designados (fase nacional) : EA, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (fase regional) : Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática: (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- Sin informe de búsqueda internacional, y siendo republicada a la recepción de dicho informe
- Con listado de secuencias de las partes de la descripción publicada separadamente en formato electrónico y disponible a solicitud de la Oficina Internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véanse las "Notas Directrices sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al principio de cada ejemplar de la Gaceta PCT.

(54) Título : ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO - 1 DEL TIPO GLUCAGÓN

(57) Resumen : Se describen los componentes del Péptido -1 del tipo Glucagón (GLP - 1) con modificaciones en una o más de las siguientes posiciones ,11, 12, 16, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 33, 34, 35, 36 o 37. También se describen procedimientos para tratar estos compuestos GLP - 1.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 December 2001 (27.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/98331 A2

(51) International Patent Classification: C07K 14/00

(21) International Application Number: PCT/US01/16474

(22) International Filing Date: 1 June 2001 (01.06.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data
60/212,171 16 June 2000 (16.06.2000) US
60/240,349 13 October 2000 (13.10.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELLI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GLAESNER, Wolfgang [DE/US]; 7512 Fieldstone Court, Indianapolis, IN 46254 (US). MILLICAN, Robn, Lee [US/US]; 5319 Deer Creek Avenue, Indianapolis, IN 46254 (US).

(74) Agents: STEWART, Mark, J., et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report
— with sequence listing part of description published separately in electronic form and available upon request from the International Bureau

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 01/98331 A2

(54) Title: GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ANALOGS

(57) Abstract: Disclosed are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) compounds with modifications at one or more of the following positions: 11, 12, 16, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 33, 34, 35, 36, or 37. Methods of treating these GLP-1 compounds are also disclosed.

31
27

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente X-13989	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/PEA416)
Solicitud Internacional No. PCT/US01/16474	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 01/06/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16/06/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC CO7K14/00		
Solicitante ELI LILLY AND COMPANY, et al.		

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>7</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 14/12/2001	Fecha de terminación de este reporte 21.10.2002
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea-PB 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk-Pays Bas Tel. +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016	Funcionario autorizado Schmidt, H Teléfono No. +31 70 340 4023

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, páginas:

1-35 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-45 como se presentaron originalmente

Dibujos, hojas:

1/4-4/4 como se presentaron originalmente

Parte del listado de la secuencia de la descripción, páginas:

1-19, como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☒ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☒ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, páginas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐
 toda la solicitud internacional.
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 1-35,38-45 (todas parcialmente), 40-43 (referente a IA).

porque:

- ☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 40-43 (referente a IA) se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):
 ver hoja separada
- ☐
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 38 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☒
 no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-35,38-45(*todas parcialmene*).

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐
 el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐
 la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citasiones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 1-45
	No:	Reivindicaciones
Paso inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones 1-45
	No:	Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-39, 44, 45

2. Citaciones y explicaciones
Ver hoja separada

Re Item III**No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial**

- 1 Las presentes reivindicaciones 1-35 y 38-45 se relacionan con un número extremadamente grande de posibles compuestos. De hecho, las reivindicaciones contienen tantas variables y condiciones que la falta de claridad y concisión dentro del significado del Artículo 6 PCT llega a tal grado que presentar una búsqueda significativa de las reivindicaciones es imposible.

Además, el soporte dentro del significado del Artículo 6 PCT y la revelación dentro del significado del Artículo 5 PCT es encontrado únicamente para una muy pequeña proporción de los compuestos reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones así carecen de soporte, y la solicitud así carece de revelación, que también por estas razones una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado es imposible.

Adicionalmente, la fase inicial de la búsqueda reveló 281 documentos que comprenden SEQ ID NO 1 (incluyendo las condiciones) relevantes al aspecto de novedad. Tantos documentos fueron recuperados que es imposible determinar que partes de las reivindicaciones pueden ser citadas para definir la materia-objeto para la cual la protección pudo ser legítimamente buscada (Artículo 6 PCT).

La búsqueda ha sido realizada para aquellas partes de la solicitud que parecen ser claras, concisas y soportadas, especialmente los compuestos GLP-1 revelados en la tabla 1 (páginas 30-33 de la solicitud actual) dentro del significado de la reivindicación 1 y los compuestos GLP-1 de las reivindicaciones 36 y 37.

En consecuencia, el examen además ha sido restringido a aquellas partes de la solicitud, especialmente los compuestos GLP-1 revelados en la tabla 1 (páginas 30-33 de la solicitud actual) dentro del significado de la reivindicación 1 y compuestos de GLP-1 de las reivindicaciones 36 y 37 (Regla 66.1(e)PCT).

- 2 Las reivindicaciones 40-43 se relaciona a materia-objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las disposiciones de la regla 67.1(iv)PCT. En consecuencia, ninguna opinión será formulada con respecto a la aplicación industrial de la materia-objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i)PCT).

Re Item V

Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 99/30731

D2: WO 00/07617

Novedad

Con relación al estado de la técnica citado, los análogos como son revelados en la tabla 1 y en las reivindicaciones 36 y 37 de la solicitud actual son nuevos de acuerdo con el Artículo 33(2)PCT.

Nivel Inventivo

Se considera que D1 o D2 representan el estado de la técnica anterior más cercano y revelan análogos de GLP-1 con actividad biológica mejorada para el tratamiento de diabetes y obesidad en donde la posición 8 puede ser Ala (ver reivindicaciones 5, 9 y 14 de D1 y página 11 de D2, respectivamente).

La presente solicitud difiere en que son usados análogos adicionales de GLP-1 (7-37).

El problema a ser resuelto es proporcionar análogos adicionales de GLP-1 para el tratamiento de la diabetes, obesidad y condiciones relacionadas.

La solución es sustituir residuos de aminoácidos en una o más posiciones.

Si bien los documentos D1 y D2 también revelan sustituciones en una o más posiciones incluyendo la posición 8, no resulta obvio para la persona versada en la materia modificar GLP-1 (7-37) para obtener análogos como los revelados en la tabla 1 y en las reivindicaciones 36 y 37 de la solicitud actual.

De aquí, la presente solicitud cumple los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

Aplicación Industrial

36
32

Para el análisis de las presentes reivindicaciones 40-43 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad puede además ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia-objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para el primer uso de un compuesto conocido en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

OCT 28 2002

PCT
ELI LILLY & COMPANY
PATENT DEPT.NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Stewart, Mark, J. ✓
ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
ETATS-UNIS D'AMERIQUEDate of mailing
(day/month/year)

21.10.2002 ✓

Applicant's or agent's file reference
X-13989

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US01/18474 ✓International filing date (day/month/year)
01/08/2001 ✓Priority date (day/month/year)
18/08/2000 ✓

Applicant

ELI LILLY AND COMPANY, et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax +31 70 340 - 3018

Authorized officer

de Haas, B

Tel. +31 70 340-4738



IPER C

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X-13089	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US01/16474	International filing date (day/month/year) 01/06/2001	Priority date (day/month/year) 16/06/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07K14/00		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY, et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 14/12/2001	Date of completion of this report 21.10.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patenlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Authorized officer Schmidt, H Telephone No. +31 70 340 4023 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/16474

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, pages:

1-35 as originally filed

Claims, No.:

1-45 as originally filed

Drawings, sheets:

1/4-4/4 as originally filed

Sequence listing part of the description, pages:

1-19, as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☒ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☒ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US01/16474

- ☐ the description, pages:
 - ☐ the claims, Nos.:
 - ☐ the drawings, sheets:
5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):
- (Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)*

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application.
 - ☒ claims Nos. 1-35,38-45 (all partially), 40-43 (as to IA).

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 40-43 (as to IA) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-35,38-45 (all partially).
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

41
37

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US01/16474**

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-45
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-45
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-39,44,45
	No:	Claims	

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US01/16474

Re Item III**Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and
Industrial applicability**

- 1 Present claims 1-35 and 38-45 relate to an extremely large number of possible compounds. In fact, the claims contain so many variables and provisos that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Furthermore, support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that also for these reasons a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

In addition, the initial phase of the search revealed 281 documents comprising SEQ ID NO 1 (including the provisos) relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT).

The search has been carried out for those parts of the application which do appear to be clear, concise and supported, namely GLP-1 compounds disclosed in table 1 (pages 30-33 of the current application) within the meaning of claim 1 and GLP-1 compounds of claims 36 and 37.

Consequently, the examination has also been restricted to those parts of the application, namely GLP-1 compounds disclosed in table 1 (pages 30-33 of the current application) within the meaning of claim 1 and GLP-1 compounds of claims 36 and 37 (Rule 66.1(e) PCT).

- 2 Claims 40-43 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

**WRITTEN FINAL
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US01/16474

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1: WO 99/30731

D2: WO 00/07617

Novelty

With view to the prior art cited, analogues as disclosed in table 1 and claims 36 and 37 of the current application are new in the sense of Article 33(2) PCT.

Inventive step

D1 or D2 are considered to represent the closest prior art and disclose GLP-1 analogues with improved biological activity for the treatment of diabetes and obesity wherein position 8 may be Ala (see claims 5, 9 and 14 of D1 and page 11 of D2, respectively).

The present application differs in that further GLP-1 (7-37) analogues are used.

The problem to be solved is to provide further GLP-1 analogues for the treatment of diabetes, obesity and related conditions.

The solution is to substitute amino acid residues at one or more positions.

Although documents D1 and D2 also disclose substitutions at one or more positions including position 8, it is not obvious for the person skilled in the art to modify GLP-1 (7-37) to obtain analogues as disclosed in table 1 and claims 36 and 37 of the current application.

Hence, the present application meets the requirements of Article 33(3) PCT.

Industrial applicability

44
40

**WRITTEN OPINION
SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US01/16474

For the assessment of the present claims 40-43 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

ANÁLOGOS DE PÉPTIDO-1 DEL TIPO GLUCAGÓN

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan compuestos de péptido-1 del tipo glucagón (GLP-1) con modificaciones en una o más de las siguientes posiciones: 11, 12, 16, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 33, 34, 35, 36 o 37. También se revelan los métodos de tratamiento de estos compuestos GLP-1.

ANÁLOGOS DE PÉPTIDO-1 DEL TIPO GLUCAGÓN

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n° 60/212.171, presentada el 16 de Junio de 2000 y de la solicitud
5 provisional de Estados Unidos n° 60/240.349, presentada el 13 de Octubre de 2000.

El péptido-1 del tipo glucagón (GLP-1) es un péptido de 37 aminoácidos que se segrega por las células L del intestino en respuesta a la ingestión de alimento. Se ha encontrado que estimula la secreción de insulina (acción insulínica), con la cual se provoca la captación de glucosa por parte de las células y la disminución de los niveles
10 de glucosa en el suero (véase, por ejemplo, Mojsos, S., *Int. J. Peptide Protein Research*, 40: 333 a 343 (1992)). Sin embargo, el GLP-1(1-37) es muy poco activo y se ha enfocado la atención en los análogos truncados, denominados compuestos GLP, los cuales son biológicamente mucho más potentes que el GLP-1. Los ejemplos incluyen el GLP-1(7-37), GLP-1(7-36)NH₂, Gly¹-GLP-1(7-37)OH y Ser³⁷-GLP-1(7-37)OH.
15 Debido a su capacidad para estimular la secreción de insulina, los compuestos GLP son prometedores como agentes para el tratamiento de la diabetes, la obesidad y afecciones relacionadas.

Los compuestos GLP-1 pueden existir en al menos dos formas diferentes. La primera forma es fisiológicamente activa y se disuelve fácilmente en solución acuosa a
20 pH fisiológico (7,4). Por contra, la segunda forma presenta poca o ninguna actividad insulínica y es sustancialmente insoluble en agua a un pH de 7,4. Desafortunadamente, la forma no activa se produce fácilmente cuando se agitan las soluciones acuosas de GLP-1, expuestas a superficies hidrófobas o que presentan grandes interfases aire/agua. La tendencia a convertirse en la forma insoluble complica
25 de forma considerable la producción de cantidades comerciales de compuestos GLP-1

activos; las operaciones de mezcla o el movimiento continuo a través de una bomba son operaciones comunes en los procedimientos de fabricación a granel y estas operaciones provocan la agitación, interfases aire/agua y/o el contacto con superficies hidrófobas que dan lugar a la forma no soluble. La conversión en la forma inactiva puede tener lugar también durante el almacenamiento o tras la administración a un paciente, complicando además el uso de estos compuestos como fármacos. Por lo tanto, hay una gran necesidad de análogos de GLP-1 biológicamente activos que se conviertan con menor facilidad en la forma no soluble que los compuestos GLP-1 actualmente disponibles.

10 Se ha encontrado ahora que una serie de análogos de GLP-1 con modificaciones en una o más de las siguientes posiciones: 11, 12, 16, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 34, 35, 36 ó 37, muestran una marcada menor predisposición a agregarse en comparación con el GLP-1(7-37)OH.

Muchos de estos análogos retienen la activación del receptor de GLP-1 de forma comparable, y en algunos casos superior, a los compuestos GLP-1 conocidos, tal como el GLP-1(7-37)OH y Val⁸-GLP(7-37)OH. Por ejemplo, el tiempo de agregación de Val⁸-Glu²²-GLP(7-37)OH es unas veinte veces superior y su activación del receptor de GLP-1 es aproximadamente un 25% superior al de GLP-1(7-37)OH. En base a estos descubrimientos, se describen en el presente documento compuestos GLP-1 y procedimientos de tratamiento nuevos que emplean los compuestos GLP-1 nuevos.

Una realización de la presente invención es un polipéptido que presenta la secuencia de aminoácidos de fórmula I (SEQ ID N°: 1):

His-Xaa₈-Glu-Gly-Xaa₁₁-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-
Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Xaa₂₄-Ala-Xaa₂₆-Xaa₂₇-Phe-
Ile-Ala-Xaa₃₁-Leu-Xaa₃₃-Xaa₃₄-Xaa₃₅-Xaa₃₆-R

Fórmula I (SEQ ID N°: 1)

en la que:

Xaa₈ es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

Xaa₁₁ es: Asp, Glu, Arg, Thr, Ala, Lys o His;

5 Xaa₁₂ es: His, Trp, Phe o Tyr;

Xaa₁₆ es: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu,
o Ala;

Xaa₂₂ es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys o ácido cisteico;

Xaa₂₃ es: His, Asp, Lys, Glu o Gln;

10 Xaa₂₄ es: Glu, His, Ala o Lys;

Xaa₂₆ es: Asp, Lys, Glu o His;

Xaa₂₇ es: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys;

Xaa₃₀ es: Ala, Glu, Asp, Ser o His;

Xaa₃₃ es: Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly o Glu;

15 Xaa₃₄ es: Glu, Lys o Asp;

Xaa₃₅ es: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu;

Xaa₃₆ es: Arg, Glu o His;

R es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His,

-NH₂, Gly, Gly-Pro o Gly-Pro-NH₂ o no aparece.

20

con la condición de que el polipéptido no tenga la secuencia de GLP-1(7-37)OH
o GLP-1(7-36)NH₂ y procurando que el polipéptido no sea Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-
GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-
37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-
25 GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, Thr⁸-GLP-1(7-

36)NH₂, Ala¹¹-GLP-1(7-37)OH, Ala¹¹-GLP-1(7-36)NH₂, Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁶-GLP-1(7-36)NH₂, Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Ala²⁷-GLP-1(7-36)NH₂, Glu²⁷-GLP-1(7-37)OH, Glu²⁷-GLP-1(7-36)NH₂, Ala³³-GLP-1(7-37)OH, Ala³³-GLP-1(7-36)NH₂.

Otra realización de la presente invención es un polipéptido que presenta la
5 secuencia de aminoácidos de fórmula II (SEQ ID N°: 2):

His-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-
Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Glu-Phe-
Ile-Xaa₃₀-Trp-Leu-Val-Lys-Xaa₃₅-Arg-R

Fórmula II (SEQ ID N°: 2)

en la que:

Xaa₈ es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

10 Xaa₁₂ es: His, Trp, Phe o Tyr;

Xaa₁₆ es: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu o Ala;

Xaa₂₂ es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys o ácido cisteico;

Xaa₂₃ es: His, Asp, Lys, Glu o Gln;

Xaa₂₆ es: Asp, Lys, Glu o His;

15 Xaa₃₀ es: Ala, Glu, Asp, Ser o His;

Xaa₃₅ es: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu;

R es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His,

-NH₂, Gly, Gly-Pro o Gly-Pro-NH₂ o no aparece.

20 con la condición de que el polipéptido no tenga la secuencia de GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂ y con tal de que el polipéptido no sea Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-

51
47

1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, Thr⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH o Ala¹⁶-GLP-1(7-36)NH₂.

Otra realización de la presente invención es un polipéptido que presenta la secuencia de aminoácido de fórmula III (SEQ ID N°: 3):

5 His-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-
Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Lys-Xaa₂₇-Phe-Ile-
Xaa₃₀-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-R

Fórmula III (SEQ ID N°: 3)

en la que:

Xaa₈ es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

Xaa₂₂ es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys o ácido cisteico;

10 Xaa₂₃ es: His, Asp, Lys, Glu o Gln;

Xaa₂₇ es: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys;

Xaa₃₀ es: Ala, Glu, Asp, Ser o His;

R es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His,

-NH₂, Gly, Gly-Pro o Gly-Pro-NH₂, o no aparece.

15 con la condición de que el polipéptido no tenga la secuencia de GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂ y con tal de que el polipéptido no sea Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, Thr⁸-GLP-1-(7-36)NH₂,
20 Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁶-GLP-1-(7-36)NH₂, Glu²⁷-GLP-1(7-37)OH o Glu²⁷-GLP-1(7-36)NH₂.

Otra realización de la presente invención es un polipéptido que presenta la secuencia de aminoácidos de fórmula IV (SEQ ID N°: 4):

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-R

(SEQ ID N°: 4)

en la que:

5 Xaa₇ es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-aminohistidina, hidroxihistidina, homohistidina, -fluorometilhistidina o -metilhistidina;

Xaa₈ es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina o treonina. Preferiblemente, Xaa₈ es glicina, valina, leucina, isoleucina, serina o treonina;

Xaa₂₂ es ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, asparagina, lisina, arginina, cisteína o ácido cisteico.

10 R es -NH₂ o Gly(OH).

Otra realización de la presente invención es un compuesto péptido-1 del tipo glucagón (GLP-1) que presenta un aminoácido distinto a la alanina en la posición 8 y un aminoácido distinto a la glicina en la posición 22.

15 Otra realización de la presente invención es un procedimiento de estimulación del receptor de GLP-1 en un sujeto en necesidad de estimulación del receptor de GLP-1. El procedimiento comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad efectiva de los compuestos GLP-1 descritos en el presente documento o el polipéptido que presenta la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 1, SEQ ID N°: 2, SEQ ID N°: 3, SEQ ID N°: 4.

20 Otra realización de la presente invención son los compuestos GLP-1 descritos en el presente documento o el polipéptido que presenta la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 1, SEQ ID N°: 2, SEQ ID N°: 3 ó SEQ ID N°: 4 para su uso en la estimulación del receptor de GLP-1 en un sujeto en necesidad de estimulación del receptor de GLP-1.

Los compuestos GLP-1 de la presente invención presentan la capacidad de activación del receptor de GLP-1 y, además de esto, presentan una predisposición menor a agregarse en comparación con otros compuestos GLP-1. Como resultado, las soluciones de estos compuestos se pueden agitar con una conversión mínima a la forma inactiva no soluble. Esta ventaja simplifica en gran medida el proceso de fabricación. Además de esto, es de esperar que tenga lugar una baja o nula agregación *in vivo* tras la administración a los pacientes, con lo cual aumenta la actividad y se minimiza el potencial de reacciones adversas. Además, estos compuestos GLP-1 son resistentes a la degradación por parte de la diaminopeptidasa IV y se une el zinc y se piensa por tanto que proporcionan un gran tiempo de acción *in vivo*.

La figura 1 muestra las secuencias de aminoácidos de Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 5), Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 6), Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 7) y Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 8).

La figura 2 muestra las secuencias de aminoácidos de Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 9), Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 10), Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 11) y Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 12).

La figura 3 muestra las secuencias de aminoácidos de Val⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 13), Gly⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 14), Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 15) y Gly⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 16).

La figura 4 muestra las secuencias de aminoácidos de Val⁸-Glu²²-Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 17) y Val⁸-Lys²²-Glu²³-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 18).

Un compuesto GLP-1 es un polipéptido que presenta de aproximadamente 25 a aproximadamente 39 aminoácidos de origen natural o no natural y que tiene suficiente homología con el GLP-1(7-37)OH de forma que muestra actividad insulínica. Los ejemplos de aminoácidos de origen no natural incluyen aminoácidos -metilo (por

ejemplo, -metilalanina), D-aminoácidos, aminoácidos del tipo histidina (por ejemplo, 2-aminohistidina, -hidroxihistidina, homohistidina, -fluorometilhistidina y -metilhistidina), aminoácidos que presentan un metileno más en la cadena lateral ("homo" aminoácidos) y aminoácidos en los que se reemplaza un grupo funcional ácido carboxílico en la cadena lateral con un grupo ácido sulfónico (por ejemplo ácido cisteico). Preferiblemente, sin embargo, los compuestos GLP-1 de la presente invención comprenden solo aminoácidos de origen natural a menos que se indique otra cosa en el presente documento.

Un compuesto GLP-1 comprende de forma típica un polipéptido que presenta la secuencia de aminoácidos de GLP-1(7-37)OH, un análogo del GLP-1 (7-37)OH, un fragmento de GLP-1(7-37)OH o un fragmento de un análogo de GLP-1(7-37)OH. El GLP-1 (7-37)OH presenta la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 19.

⁷His-Ala-Glu-¹⁰Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-¹³Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-²⁰Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-²⁵Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-³⁰Ala-Trp-Leu-Val-Lys-³⁵Gly-Arg-³⁷Gly

(SEQ ID N°: 19)

Por costumbre en la técnica, al amino terminal de GLP-1(7-37)OH se le ha asignado el residuo número 7 y al carboxilo terminal el número 37. Los otros aminoácidos en el polipéptido se numeran de forma consecutiva, tal como se muestra en la SEQ ID N°: 19. Por ejemplo, la posición 12 es fenilalanina y la posición 22 es glicina. Cuando no se especifique, el C-terminal está en la forma de carboxilo tradicional.

Un "fragmento GLP-1" es un polipéptido obtenido tras el truncado de uno o más aminoácidos desde el N-terminal y/o el C-terminal del GLP-1(7-37)OH o un análogo de GLP-1(7-37)OH. La nomenclatura empleada para describir el GLP-1 (7-37)OH se traslada a los fragmentos de GLP-1. Por ejemplo, el GLP-1 (9-36)OH se refiere a un

fragmento de GLP-1 obtenido por truncamiento de dos aminoácidos desde el N-terminal y un aminoácido desde el el C-terminal. Los aminoácidos en el fragmento se denominan por el mismo número que el aminoácido correspondiente en el GLP-1(7-37)OH. Por ejemplo, el ácido glutámico N-terminal en el GLP-1(9-36)OH está en la
5 posición 9; la posición 12 está ocupada por fenilalanina; y la posición 22 está ocupada por glicina, como en el GLP-1(7-37)OH.

El "compuesto GLP-1" también incluye polipéptidos en los que se han añadido uno o más aminoácidos al N-terminal y/o al C-terminal del GLP-1(7-37)OH o fragmentos del mismo. Los compuestos GLP-1 de este tipo tienen hasta
10 aproximadamente 39 aminoácidos. Los aminoácidos en el compuesto GLP-1 "extendido" se denotan por el mismo número que el aminoácido correspondiente en el GLP-1(7-37)OH. Por ejemplo, el aminoácido N-terminal de un compuesto GLP-1 obtenido por adición de dos aminoácidos al N-terminal de GLP-1(7-37)OH está en la posición 5; y el aminoácido C-terminal de un compuesto GLP-1 obtenido por adición de
15 un aminoácido al C-terminal del GLP-1(7-37)OH está en la posición 38. Por lo tanto, la posición 12 está ocupada por fenilalanina y la posición 22 está ocupada por glicina en ambos compuestos GLP-1 "extendidos", tal como en el GLP-1(7-37)OH. Los aminoácidos 1 a 6 de un compuesto GLP-1 extendido son preferiblemente los mismos que o una sustitución conservadora del aminoácido en la posición correspondiente del
20 GLP-1(1-37)OH. Los aminoácidos 38 a 45 de un compuesto GLP-1 extendido son preferiblemente los mismos que o una sustitución conservadora del aminoácido en la posición correspondiente del glucagón o 4-exendina.

Un "análogo de GLP-1" presenta suficiente homología con el GLP-1(7-37)OH o un fragmento de GLP-1(7-37)OH, de forma que el análogo presenta actividad
25 insulínica. Preferiblemente, un análogo de GLP-1 presenta la secuencia de

aminoácidos del GLP-1(7-37)OH o un fragmento del mismo, modificado de forma que uno, dos, tres, cuatro o cinco aminoácidos difieran de los aminoácidos en las posiciones correspondientes del GLP-1(7-37)OH o el fragmento de GLP-1(7-37)OH. En la nomenclatura empleada en el presente documento para designar los compuestos de GLP-1, el aminoácido de sustitución y su posición se indican antes de la estructura original. Por ejemplo, el Glu²²-GLP-1(7-37)OH designa un compuesto GLP-1 en el que la glicina, que se encuentra normalmente en la posición 22 de GLP-1(7-37)OH, ha sido reemplazada con ácido glutámico; Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH designa un compuesto de GLP-1 en el que la alanina, que se encuentra normalmente en la posición 8, y la glicina que se encuentra normalmente en la posición 22 del GLP-1(7-37)OH, han sido reemplazadas con valina y ácido glutámico respectivamente.

El N-terminal de un compuesto GLP-1 no está sustituido generalmente, pero puede también alquilarse o acilarse (preferiblemente C₁-C₂₀). El C-terminal no puede estar sustituido como es el caso de GLP-1(7-37)OH, puede estar amidado con -NH₂, -NHR o NRR' o esterificado con -OR''. R y R' son independientemente grupos alquilo o acilo (preferiblemente C₁ - C₂₀). R'' es un alquilo (C₁ - C₂₀). El GLP-1(7-36)NH₂ es un ejemplo de un "compuesto GLP amidado". Preferiblemente los compuestos GLP-1 de la presente invención tienen un C-terminal que no está sustituido o está sustituido con -NH₂.

Preferiblemente los compuestos GLP-1 de la presente invención comprenden análogos de GLP-1 o fragmentos de análogos de GLP-1 en los que el esqueleto para los mencionados análogos o fragmentos contiene un aminoácido distinto de la alanina en la posición 8 (análogos de la posición 8). El esqueleto puede incluir también L-histidina, D-histidina o formas modificadas de histidina tal como la desaminohistidina, 2-aminohistidina, -hidroxihistidina, homohistidina, -fluorometilhistidina o -

metilhistidina en la posición 7. Es preferible que estos análogos en la posición 8 contengan uno o más cambios adicionales en las posiciones 11, 12, 16, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 34, 35, 36 y 37 en comparación con el aminoácido correspondiente del GLP-1(7-37)OH original. Es más preferible que estos análogos de la posición 8 contengan uno o más cambios adicionales en las posiciones 12, 16, 22, 23, 26, 30, 35 y 37 en comparación con el aminoácido correspondiente del GLP-1(7-37)OH original. Es incluso más preferible que estos análogos de la posición 8 contengan uno o más cambios adicionales en las posiciones 22, 23, 27, 30 y 37 en comparación con el aminoácido correspondiente del GLP-1(7-37)OH original.

Es también preferible que estos análogos tengan 6 o menos cambios en comparación con los aminoácidos correspondientes en el GLP-1(7-37)OH original. Los análogos más preferidos presentan 5 o menos cambios en comparación con los aminoácidos correspondientes en el GLP-1(7-37)OH original o tienen 4 o menos cambios en comparación con los aminoácidos correspondientes en el GLP-1(7-37)OH original. Es incluso más preferible que estos análogos presenten 3 o menos cambios en comparación con los aminoácidos correspondientes en el GLP-1(7-37)OH original. Lo más preferible es que estos análogos tengan 2 o menos cambios en comparación con los aminoácidos correspondientes en el GLP-1(7-37)OH original.

Se ha encontrado que estas sustituciones reducen la predisposición de los compuestos GLP-1 a agregarse y generar la forma no soluble. Cuando se ensaya, por ejemplo mediante el ensayo de agregación descrito en el ejemplo 3, los compuestos GLP-1 de la presente invención se agregan, por lo general, al menos aproximadamente 5 veces más lentamente que el GLP-1(7-37)OH, , preferiblemente al menos 20 veces más lentamente más preferiblemente al menos 40 veces más lentamente, más preferiblemente al menos 50 veces más lentamente, incluso más preferiblemente

aproximadamente 60 veces más lentamente e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 65 veces más lentamente. Preferiblemente, los compuestos GLP-1 descritos en el presente documento son análogos de GLP-1(7-37)NH₂ o GLP-1(7-37)OH.

- 5 En una realización preferida, el aminoácido en la posición 22 del compuesto GLP-1 de la presente invención presenta una cadena lateral que comprende al menos dos átomos de carbono y un grupo funcional polar o cargado. Se incluye el ácido aspártico, el cual presenta un metileno y un carbono carboxilo. Más preferiblemente, la cadena lateral del aminoácido en la posición 22 es un grupo alquilo de cadena lineal o
- 10 ramificada con de dos a seis átomos de carbono y un grupo funcional cargado, por ejemplo, un ácido carboxílico, una amina, un grupo guanidino o un grupo ácido sulfónico. Así pues, los ejemplos de aminoácidos preferidos en la posición 22 incluyen ácido glutámico, ácido aspártico, arginina y lisina. Cuando en la posición 22 está el ácido aspártico, el ácido glutámico, arginina o lisina, la posición 8 es preferiblemente
- 15 glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, o metionina y más preferiblemente valina o glicina. Un ejemplo de un aminoácido con un grupo ácido sulfónico en la cadena lateral es el ácido cisteico (-NH-CH(CH₂SO₃)-CO-, abreviado como "Cya"). Cuando la posición 22 es un ácido sulfónico tal como el ácido cisteico, la posición 8 es preferiblemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina y más
- 20 preferiblemente valina o glicina.

En otra realización preferida el aminoácido en la posición 8 es preferiblemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina y más preferiblemente valina o glicina y la posición 30 es ácido glutámico, ácido aspártico, serina o histidina y más preferiblemente ácido glutámico.

- 25 En otra realización preferida, el aminoácido en la posición 8 es preferiblemente

glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina y más preferiblemente valina o glicina y la posición 37 es histidina, lisina, arginina, treonina, serina, ácido glutámico, ácido aspártico, triptófano, tirosina, fenilalanina y más preferiblemente histidina.

5 En otra realización preferida, el aminoácido en la posición 8 es preferiblemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina y más preferiblemente valina o glicina y la posición 22 es ácido glutámico, lisina, ácido aspártico o arginina y más preferiblemente ácido glutámico o lisina y la posición 23 es lisina, arginina, ácido glutámico, ácido aspártico e histidina y más preferiblemente lisina o ácido glutámico.

10 En otra realización preferida, el aminoácido en la posición 8 es preferiblemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina y más preferiblemente valina o glicina y la posición 22 es ácido glutámico, lisina, ácido aspártico o arginina y más preferiblemente ácido glutámico o lisina y la posición 27 es alanina, lisina, arginina, triptófano, tirosina, fenilalanina o histidina y más preferiblemente alanina.

15 En otra realización preferida, los compuestos GLP-1 de la presente invención tienen un aminoácido en la posición 8 y tienen uno, dos o tres aminoácidos seleccionados del grupo constituido por la posición 11, posición 12, posición 16, posición 22, posición 23, posición 24, posición 26, posición 27, posición 30, posición 33, posición 34, posición 35, posición 36 y posición 37, los cuales difieren del
20 aminoácido en la posición correspondiente del GLP-1(7-37)OH original.

En otra realización preferida, los compuestos GLP-1 de la presente invención tienen uno o dos aminoácidos además del aminoácido en la posición 8, seleccionados del grupo constituido por la posición 11, posición 12, posición 16, posición 22, posición 23, posición 24, posición 26, posición 27, posición 30, posición 33, posición 34,
25 posición 35, posición 36 y posición 37, los cuales difieren del aminoácido en la posición

correspondiente del GLP-1(7-37)OH original.

Tal como se describe previamente, los compuestos GLP-1 de la presente invención pueden tener aminoácidos además de aquellos en las posiciones 8, 11, 12, 16, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 34, 35, 36 y 37, los cuales difieren del aminoácido en la posición correspondiente del GLP-1(7-37)OH o un fragmento del GLP-1(7-37)OH. Los aminoácidos distintos a aquellos de las posiciones 8, 11, 12, 16, 22, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 34, 35, 36 y 37 en el compuesto GLP, los cuales difieren del aminoácido en la posición correspondiente del GLP-1(7-37)OH son preferiblemente sustituciones conservadoras y, más preferiblemente, son sustituciones altamente conservadoras.

10 Preferiblemente, los compuestos GLP-1 de la presente invención tienen cero, uno, dos o tres aminoácidos además de los aminoácidos en las posiciones 8 y 22 los cuales difieren del aminoácido en la posición correspondiente del GLP-1(7-37)OH o un fragmento de GLP-1(7-37)OH. En un ejemplo, uno o más de los aminoácidos en las posiciones 7, 21 y 27 del compuesto GLP-1 difieren de los aminoácidos correspondientes en el GLP-1(7-37)OH o un fragmento GLP-1(7-37)OH, además de los aminoácidos en las posiciones 8 y 22.

Preferiblemente, solo las posiciones 7, 8 y 22 difieren del aminoácido en la posición correspondiente del GLP-1(7-37)OH (o un fragmento del mismo). Se espera que se puedan obtener otros compuestos GLP-1 mejorados con propiedades de agregación reducidas a partir de compuestos GLP-1 conocidos biológicamente activos por reemplazo de la glicina en la posición 22 y preferiblemente de la alanina en la posición 8 de estos compuestos con un aminoácido adecuado, tal como se describe en el presente documento. Se describen compuestos GLP-1 conocidos biológicamente activos en la patente de Estados Unidos N° 5.977.071 de Hoffmann y col., patente de Estados Unidos N° 5.545.618 de Buckley y col., Adelhorst y col., *J. Biol. Chem.* 269:6275

57

(1994), cuyos contenidos se incorporan enteramente al presente documento como referencia.

Una "sustitución conservadora" es el reemplazo de un aminoácido con otro aminoácido que presente la misma carga electrónica neta y aproximadamente el mismo tamaño y forma. Los aminoácidos con cadenas laterales de aminoácido alifáticas o alifáticas sustituidas presentan aproximadamente el mismo tamaño cuando el número total de átomos de carbono y heteroátomos en sus cadenas laterales difiere en no más de aproximadamente cuatro. Tienen aproximadamente la misma forma cuando el número de ramificaciones en sus cadenas laterales difiere en no más de una. Los aminoácidos con grupos fenilo o fenilo sustituidos en sus cadenas laterales se considera que tienen aproximadamente el mismo tamaño y forma. A continuación se enumeran cinco grupos de aminoácidos. Reemplazar un aminoácido en un compuesto GLP-1 con otro aminoácido del mismo grupo da lugar a una sustitución conservadora:

Grupo I: glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, cisteína y aminoácidos de origen no natural con cadenas laterales alifáticas C₁-C₄ o alifáticas C₁-C₄ sustituidas con hidroxilo (cadena lineal o monoramificada).

Grupo II: ácido glutámico, ácido aspártico y aminoácidos de origen no natural con cadenas laterales alifáticas C₁-C₄ sustituidas con ácido carboxílico (no ramificadas o ramificadas en un punto).

Grupo III: lisina, ornitina, arginina y aminoácidos de origen no natural con amina o cadenas laterales alifáticas C₁-C₄ sustituidas con amina o guanidino (no

ramificadas o ramificadas en un punto).

Grupo IV: glutamina, asparagina y aminoácidos de origen no natural con cadenas laterales alifáticas C₁-C₄ sustituidas con amida (no ramificadas o ramificadas en un punto).

Grupo V: fenilalanina, fenilglicina, tirosina y triptófano.

A menos que se indique específicamente de otra forma en el presente documento, las sustituciones conservadoras se realizan preferiblemente con aminoácidos de origen natural.

Una "sustitución altamente conservativa" es el reemplazo de un aminoácido con otro aminoácido que tenga el mismo grupo funcional en la cadena lateral y casi el mismo tamaño y forma. Los aminoácidos con cadenas laterales de aminoácido alifáticas o alifáticas sustituidas tienen aproximadamente el mismo tamaño cuando el número total de átomos de carbono y heteroátomos en sus cadenas laterales difieren en no más de dos. Tienen aproximadamente la misma forma cuando presentan el mismo número de ramificaciones en sus cadenas laterales. Ejemplos de sustituciones altamente conservadoras incluyen valina por leucina, treonina por serina, ácido aspártico por ácido glutámico y fenilglicina por fenilalanina. Los ejemplos de sustituciones que no son altamente conservadoras incluyen alanina por valina, alanina por serina y ácido aspártico por serina.

Un ejemplo de un compuesto GLP-1 de la presente invención es un polipeptido que presenta la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 1. En un ejemplo preferido, el compuesto GLP-1 es un GLP-1(7-37)OH en el que Xaa₈ es Gly o Val, Xaa₂₂ es Glu o

Lys, y Xaa₂₃ es Glu o Lys. En otro ejemplo, el compuesto GLP-1 es un GLP-1(7-37)OH en el que Xaa₈ es Gly o Val y Xaa₃₀ es Glu. Un ejemplo adicional es un compuesto que es un GLP-1(7-37)OH en el que Xaa₈ es Gly o Val y Xaa₃₇ es His.

Otro ejemplo de un compuesto GLP-1 de la presente invención es un polipéptido
5 que presenta la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 4. En un ejemplo preferido, Xaa₇ es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-aminohistidina, -hidroxihistidina, homohistidina, -fluorometilhistidina y -metilhistidina, Xaa₈ es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina o treonina, y preferiblemente glicina, valina, leucina, isoleucina, serina o treonina R es -NH₂ o Gly(OH) y Xaa₂₂ es lisina,
10 ácido glutámico, ácido aspártico o arginina en SEQ ID N°: 4. En un ejemplo más preferido, Xaa₇ es L-histidina, Xaa₈ es glicina o valina, Xaa₂₂ es lisina, ácido glutámico, ácido aspártico o arginina y R es Gly(OH). De forma alternativa, Xaa₇, Xaa₈ y R en la SEQ ID N°: 4 son como se describen anteriormente y Xaa₂₂ es un aminoácido con una cadena lateral que comprende un grupo ácido sulfónico, por ejemplo ácido cisteico.

15 En otro ejemplo de compuestos GLP-1 de la presente invención, el aminoácido en la posición 8 no es un D-aminoácido y no presenta la cadena lateral de glicina, serina, treonina, cisteína o beta-alanina cuando el aminoácido en la posición 22 presenta una cadena lateral de alquilo C₁-C₂, una cadena lateral de alquilo hidroxilada C₁-C₂ o una cadena de alquilo tiolada C₁-C₂ (por ejemplo cisteína). En un ejemplo preferido de
20 compuestos GLP-1 de la presente invención, el aminoácido en la posición 8 no es un D-aminoácido y no presenta la cadena lateral de glicina, serina, treonina, cisteína o beta-alanina cuando el aminoácido en la posición 22 presenta una cadena lateral de alquilo C₁-C₄, una cadena lateral de alquilo C₁-C₄hidroxilada o una cadena de alquilo C₁-C₄ tiolada

25 En otro ejemplo de los compuestos GLP-1 de la presente invención, el

aminoácido en la posición 8 es glicina, valina, leucina, isoleucina, metionina, serina, treonina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, asparagina, glutamina, fenilalanina, tirosina, histidina o triptófano; y el aminoácido en la posición 22 es ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, asparagina, glutamina o

5 histidina.

Los ejemplos específicos de los compuestos GLP-1 de la presente invención incluyen Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 20), Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 21), Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 22), Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 23), Cys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 24), Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 5),

10 Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 6), Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 7), Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 8), Val⁸-Cys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 25), Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 9), Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 10), Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 11), Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 12), Gly⁸-Cys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 26), Glu²²-GLP-

15 1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 27), Asp²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 28), Arg²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 29), Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 30), Cys²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 31), Val⁸-Gly²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 32), Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 33), Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 34), Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 35), Val⁸-Cys²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ

20 ID N°: 36), Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 37), Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 38), Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 39), Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 40) y Gly⁸-Cys²²-GLP-1(7-36)NH₂ (SEQ ID N°: 41), Val⁸-Lys²³-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 42), Val⁸-Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 43), Val⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 44), Gly⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH (SEQ

25 ID N°: 45), Val⁸-His³⁵-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 46), Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH

(SEQ ID N°: 47), Val⁸-Glu²²-Lys²³-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 48), Val⁸-Glu²²-Glu²³-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 49), Val⁸-Glu²²-Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 50), Val⁸-Gly³⁴-Lys³⁵-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 51), Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 52), Gly⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 53).

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "compuesto GLP-1" también incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Un compuesto GLP-1 de la presente invención puede poseer un grupo funcional suficientemente ácido, un grupo funcional suficientemente básico o ambos grupos funcionales, y de acuerdo con esto reaccionar con cualquiera de una serie
- 10 de bases inorgánicas y ácidos inorgánicos y orgánicos para formar una sal. Los ácidos comúnmente empleados para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como el ácido *p*-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfónico,
- 15 ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Los ejemplos de las mencionadas sales incluyen sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato,
- 20 malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, gamma-hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato,
- 25 mandelato y similares.



Las sales de adición de base incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas, tales como hidróxidos de amonio o de metales alcalinos o alcalinotérreos, carbonatos, bicarbonatos y similares. Las mencionadas bases útiles en la preparación de sales de la presente invención incluyen, por tanto, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio,
5 hidróxido de amonio, carbonato de potasio y similares.

Los compuestos GLP-1 se pueden emplear para tratar sujetos con una gran variedad de enfermedades y afecciones. Se piensa que los compuestos GLP-1, incluyendo aquellos de la presente invención, desarrollan sus efectos biológicos actuando en un receptor denotado como el "receptor de GLP-1" (véase patente de
10 Estados Unidos n° 5.670.360 de Thorrens). Los sujetos con enfermedades y/o afecciones que respondan de forma favorable a la estimulación del receptor de GLP-1 o a la administración de compuestos GLP-1 pueden ser tratados, por tanto, con los compuestos GLP-1 de la presente invención. Se dice que estos sujetos "están en necesidad de tratamiento con compuestos GLP-1" o "en necesidad de estimulación del
15 receptor de GLP-1". Se incluyen sujetos con diabetes no dependiente de la insulina, diabetes dependiente de la insulina, apoplejía (véase documento WO 00/16797 de Efendic), infarto de miocardio (véase WO 98/08531 de Efendic), obesidad (véase WO 98/19698 de Efendic), cambios catabólicos después de cirugía (véase patente de Estados Unidos n° 6.006.753 de Efendic), dispepsia funcional y síndrome del intestino irritable
20 (véase WO 99/64060 de Efendic). También se incluyen sujetos que requieren tratamiento profiláctico con un compuesto GLP-1, por ejemplo, sujetos en riesgo de desarrollar una diabetes no dependiente de la insulina (véase WO 00/07167). Los sujetos con una tolerancia a la glucosa alterada, cuyo peso corporal es de aproximadamente un 25% superior al peso corporal normal para la altura y constitución
25 corporal del sujeto, sujetos con un pancreatectomía parcial, sujetos cuyos padres uno o

los dos presentan diabetes no dependiente de la insulina, sujetos que ha sufrido diabetes gestacional y sujetos que han sufrido pancreatitis aguda o crónica están en riesgo de desarrollar diabetes no dependiente de la insulina.

Una "cantidad efectiva" de un compuesto GLP-1 es la cantidad que da lugar a un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado sin provocar efectos secundarios no aceptables cuando se administra a un sujeto en necesidad de estimulación del receptor de GLP-1. Un "efecto terapéutico deseado" incluye uno o más de los siguientes: 1) una mejora del(los) síntoma(s) asociados con la enfermedad o afección; 2) un retraso en el comienzo de los síntomas asociados con la enfermedad o afección; 3) aumento de la longevidad en comparación con la ausencia de tratamiento; y 4) mayor calidad de vida en comparación con la ausencia de tratamiento. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" de un compuesto GLP-1 para el tratamiento de diabetes es la cantidad que daría lugar a un mayor control de la concentración de glucosa en sangre que en ausencia de tratamiento, con lo que resulta en un retraso del comienzo de las complicaciones de la diabetes tales como retinopatía, neuropatía o enfermedad del riñón. Una "cantidad efectiva" de un compuesto GLP-1 para la prevención de la diabetes es la cantidad que retrasaría, en comparación con la ausencia de tratamiento, el comienzo de los niveles elevados de glucosa en sangre que requiere tratamiento con fármacos antihipoglucémicos tales como ureas de sulfonilo, tiazolidindionas, insulina y/o bisguanidinas.

Una "cantidad efectiva" del compuesto GLP-1 administrada a un sujeto también dependerá del tipo y gravedad de la enfermedad y de las características del sujeto, tales como la salud general, la edad, el sexo, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. El especialista en la técnica será capaz de determinar las dosificaciones adecuadas dependiendo de estos y otros factores. De forma típica, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto GLP-1 puede variar de aproximadamente 0,01 mg por día a

aproximadamente 1000 mg por día para un adulto. Preferiblemente, la dosificación varía de aproximadamente 0,1 mg por día a aproximadamente 100 mg por día, más preferiblemente de aproximadamente 1,0 mg/día a aproximadamente 10 mg/día.

Los compuestos GLP-1 de la presente invención pueden administrarse, por
5 ejemplo, de forma oral, por administración nasal, por inhalación o de forma parenteral. La administración parenteral puede incluir, por ejemplo, la administración sistémica, tal como inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o intraperitoneal. Los compuestos GLP-1 se pueden administrar al sujeto junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable como parte de una composición farmacéutica
10 para el tratamiento de las enfermedades descritas anteriormente. La composición farmacéutica puede ser una solución o, si se administra de forma parenteral, una suspensión del compuesto GLP-1 o una suspensión del compuesto GLP-1 complejoado con un catión metálico divalente, tal como se describe a continuación. Los vehículos farmacéuticos adecuados pueden contener ingredientes inertes que no interactúan con el
15 péptido o derivado del péptido. Se pueden emplear técnicas de formulación farmacéutica convencionales tal como se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Los vehículos farmacéuticos adecuados para administración parenteral incluyen, por ejemplo, agua estéril, solución salina fisiológica, solución salina bacteriostática (solución salina que contiene
20 aproximadamente un 0,9% en mg/ml de alcohol bencílico), solución salina tamponada con fosfato, solución de Hank, lactato de Ringer y similares. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, trehalosa, sorbitol y manitol.

Un "sujeto" en un mamífero, preferiblemente un humano, pero también puede ser un animal, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo perros, gatos y
25 similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares)

y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, conejillos de indias y similares).

Los compuestos GLP-1 de la presente invención se pueden complejar con un catión metálico divalente adecuado. Los complejos metálicos divalentes de los compuestos GLP-1 son por lo general insolubles en solución acuosa en torno al pH fisiológico. Así pues, estos complejos se pueden administrar de forma subcutánea como suspensiones y muestran una menor velocidad de liberación *in vivo*, con lo que se extiende el tiempo de acción del compuesto. Los ejemplos de cationes metálicos divalentes adecuados incluyen: Zn^{++} , Mn^{++} , Fe^{++} , Ca^{++} , Co^{++} , Cd^{++} , Ni^{++} y similares. Se prefiere el Zn^{++} .

10 Para obtener los complejos entre los compuestos GLP-1 de la presente invención y un catión metálico divalente, se disuelve un GLP-1 en un tampón adecuado y en presencia de una sal metálica. Se deja que la mezcla incube a temperatura ambiente para hacer que el complejo precipite. Los tampones adecuados son aquellos que mantienen la mezcla a un pH que varía de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 9,0 y no
15 interfieren con la reacción de complejación. Los ejemplos incluyen tampones de fosfato, tampones de acetato, tampones de citrato y tampones de Goode, por ejemplo, HEPES, Tris y acetato Tris. Las sales metálicas adecuadas son aquellas en las que el metal está disponible para la complejación. Los ejemplos de sales de zinc adecuadas incluyen cloruro de zinc, acetato de zinc, óxido de zinc y sulfato de zinc. Preferiblemente se
20 proporciona una sal catiónica de un metal divalente tal como el cloruro de zinc en exceso para dar una relación molar de hasta aproximadamente 50 moléculas de un catión metálico divalente para cada molécula del compuesto GLP-1.

La "actividad insulínica" se refiere a la estimulación de la secreción de insulina en respuesta a niveles de glucosa elevados, con lo que se provoca una captación
25 de glucosa por parte de las células y disminución de los niveles de glucosa en suero. La

actividad insulínica se puede ensayar por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo el empleo de experimentos *in vivo* y ensayos *in vitro* que midan la actividad de unión o activación del receptor de GLP-1, por ejemplo ensayos que empleen células de islote pancreáticas o células de insulinoma, tal como se describe en el documento EP 619.322 de Gelfand y col., y patente de Estados Unidos N° 5.120.712, respectivamente. Todo el contenido de estas referencias se incorpora al presente documento como referencia.

Los compuestos GLP-1 de la presente invención se pueden preparar empleando procedimientos convencionales de las técnicas de síntesis de péptidos en fase sólida. Los sintetizadores de péptidos están comercialmente disponibles a partir de, por ejemplo, Applied Biosystems en Foster City CA. Los reactivos para la síntesis en fase sólida están comercialmente disponibles a partir de, por ejemplo, Midwest Biotech (Fishers, IN). Los sintetizadores de péptidos en fase sólida se pueden emplear de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes para el bloqueo de grupos de interferencia, protección del aminoácido a reaccionar, acoplamiento, desacoplamiento y remate de los aminoácidos no reaccionados.

De forma típica, un aminoácido protegido con -N-carbamoylo y el aminoácido N-terminal en la cadena de péptidos en crecimiento sobre una resina se acopla a temperatura ambiente en un disolvente inerte tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidona o cloruro de metileno en presencia de agentes de acoplamiento tales como diciclohexilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol y una base tal como diisopropiletilamina. El grupo protector -N-carbamoylo se elimina de la resina peptídica resultante empleando un reactivo tal como ácido trifluoroacético o piperidina, y la reacción de acoplamiento se repite con el siguiente aminoácido protegido en N deseado a añadir a la cadena de péptido. Los grupos protectores de amina adecuados son

bien conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Green y Wuts, "*Protecting Groups in Organic Synthesis*", John Wiley and Sons, 1991, cuyo contenido se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad. Los ejemplos incluyen *t*-butiloxicarbonilo (tBoc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

- 5 Los péptidos se sintetizan también empleando protocolos de síntesis en fase sólida automatizados convencionales que emplean *t*-butoxicarbonil- o fluorenilmetoxicarbonil-alfa-aminoácidos con una protección de la cadena lateral adecuada. Una vez completada la síntesis, se escinden los péptidos del soporte en fase sólida con desprotección simultánea de la cadena lateral empleando procedimientos de
- 10 fluoruro de hidrógeno convencionales. Luego se purifican los péptidos brutos adicionalmente empleando cromatografía en fase inversa en columnas (VYDAK) C18, empleando gradientes de acetonitrilo en ácido trifluoroacético al (TFA) 0,1%. Para eliminar el acetonitrilo se liofilizan los péptidos a partir de una solución que contiene TFA al 0,1%, acetonitrilo y agua. Se puede verificar la pureza por cromatografía de fase
- 15 inversa analítica. La identidad de los péptidos se puede verificar por espectrometría de masas. Se pueden solubilizar los péptidos en tampones acuosos a pH neutro.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no pretenden limitar la misma en modo alguno.

20 **Ejemplo 1 – Preparación de compuestos GLP-1 de la presente invención mediante química de *t*-Boc en fase sólida**

Se colocan aproximadamente de 0,5 a 0,6 g (0,38 a 0,45 mmol) de resina Boc Gly-PAM en un recipiente de reacción convencional de 60 ml y se lleva a cabo acoplamiento dobles en un sintetizador de péptidos tipo Applied Biosystems ABI430A.

- 25 Se consiguen los siguientes aminoácidos de cadena lateral protegida (cartuchos de 2

mmol de Boc aminoácidos) de Midwest Biotech (Fishers, IN) y se emplean en la síntesis:

Arg-Tosil (TOS), éster Asp- -ciclohexílico (CHXL), éster Glu- -ciclohexílico (CHXL), His-benciloximetilo (BOM), Lys-2-clorobenciloxicarbonilo (2Cl-Z), Met-
5 sulfóxido (O), éter Ser-O-bencilico (OBzl), éter Thr-O-bencilico (OBzl), Trp-formilo (CHO) y Tyr-2-bromobenciloxicarbonilo (2Br-Z) y resina Boc Gly PAM. Se adquieren ácido trifluoroacético (TFA), diisopropiletilamina (DIEA), hidroxibenzotriazol 0,5 M (HOBt) en DMF y diciclohexilcarbodiimida 0,5 M (DCC) en diclorometano de PE-Applied Biosystems (Foster City, CA). Se adquieren dimetilformamida (DMF - Burdick
10 y Jackson) y diclorometano (DCM - Mallinkrodt) de Mays Chemical Co. (Indianápolis, IN).

Se llevan a cabo acoplamientos dobles convencionales empleando bien anhídrido simétrico o ésteres de HOBt, ambos formados empleando DCC. Se lleva a cabo un segundo grupo de acoplamientos dobles (sin desprotección con TFA) en Trp31,
15 Thr13 y Thr11. Una vez completadas la síntesis se elimina el grupo Boc N-terminal y se tratan las resinas de peptidilo con piperidina al 20% en DMF para desformilar la cadena lateral de Trp. Una vez lavado con DCM se transfieren las resinas a un recipiente de reacción de TEFLÓN y se seca *a vacío*.

Para análogos que comprendan Met, se efectúa una reducción sobre la resina
20 empleando TFA / sulfuro de dimetilo al 10% (DMS) / HCl concentrado al 2%. Las escisiones se efectúan por unión de los recipientes de reacción a un aparato de HF (ácido fluorhídrico) (Penninsula Laboratories). Se añade 1 ml de *m*-cresol por gramo de resina y 10 ml de HF (adquirido de AGA, Indianápolis, IN) y se condensa en el recipiente enfriado previamente. Se añade luego 1 ml de DMS por gramo de resina
25 cuando la metionina esté presente. Las reacciones se agitan una hora en un baño de

hielo y se retira el HF *a vacío*. Se suspenden los residuos en éter etílico y se filtran los sólidos y se lavan con éter. Se extrae cada péptido en ácido acético acuoso y bien se liofiliza o bien se carga directamente en la columna de fase inversa.

Se llevan a cabo las purificaciones en una columna VYDAC C18 de 2,2 x 25 cm en tampón A (ácido trifluoroacético en agua al 0,1%, B: TFA al 0,1% en acetonitrilo). Se introduce un gradiente de un 20% a un 90% de B en HPLC (Waters) durante 120 minutos a 10 ml/minuto mientras se controla la radiación UV a 280 nm (4,0 A) y se recogen fracciones de un minuto. Se combinan las fracciones adecuadas, se congelan y liofilizan. Se analizan los productos secados por HPLC (METASIL AQ C18 0,46 x 15 cm) y por espectrometría de masas MALDI.

Ejemplo 2 – Preparación de compuestos GLP-1 de la presente invención mediante química de F-Moc en fase sólida

Se colocan aproximadamente 114 mg (50 mmol) de resina FMOC Gly WANG (adquirida de NovaBiochem, LaJolla, CA) en cada pocillo programado del bloque de reacción de 96 pocillos y se llevan a cabo acoplamientos dobles en un sintetizador de péptidos Advanced ChemTech 396. Se preparan análogos con una amida C-terminal empleando 75 mg (50 mol) de resina Rink Amide AM (NovaBiochem, LaJolla, CA).

Los siguientes aminoácidos FMOC se adquieren de Advanced ChemTech (Louisville, KY), NovaBiochem (La Jolla, CA) y Midwest BioTech (Fishers, IN): Arg- 2,2,4,6,7-pentametildihidrobenzofuran-5-sulfonilo (Pbf), Asn-tritilo (Trt), éster Asp- -*t*-butílico (tBu), éster Glu- -*t*-butílico (tBu), Gln-tritilo (Trt), His-tritilo (Trt), Lys-*t*-butiloxicarbonilo (Boc), éter Ser-*t*-butílico, éter Tht-*t*-butílico (OtBu), Trp-*t*-butiloxicarbonilo (Boc), éter Tyr-*t*-butílico (OtBu).

Los disolventes dimetilformamida (DMF-Burdick and Jackson), N-

metilpirrolidona (NMP-Burdick and Jackson), diclorometano (DCM-Mallinkrodt) se adquieren de Mays Chemical Co. (Indianápolis, IN).

Se adquieren hidroxibenzotriazol (HOBt), di-isopropilcarbodiimida (DIC), di-isopropiletilamina (DIEA) y piperidina (Pip) de Aldrich Chemical Co (Milwaukee, WI).

5 Se disuelven todos los aminoácidos en HOBt 0,45 M en NMP y se llevan a cabo acoplamientos activados DIC/HOBt durante 50 minutos después de 20 minutos de desprotección empleando Pip/DMF al 20%. Cada resina se lava con DMF tras las desprotecciones y acoplamientos. Tras el último acoplamiento y desprotección se lavan las resinas de peptidilo con DCM y se secan a vacío en el bloque de reacción.

10 Con el ensamblaje de bloque de reacción/escisión colocado, se añaden 2 ml de reactivo K a cada pocillo y se mezcla la reacción de escisión durante dos horas [reactivo K = 0,75 g de fenol, 0,5 ml de tioanisol, 0,25 ml de etanoditiol, 0,5 ml de agua por 10 ml de ácido trifluoroacético (TFA), todo adquirido de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI]. Los filtrados de TFA se añaden a 40 ml de éter etílico y se centrifugan
15 los precipitados durante 2 minutos a 2000 rpm. Se decantan los sobrenadantes, se resuspenden los sedimentos en 40 ml de éter, se centrifuga nuevamente, se decanta y se seca en nitrógeno y luego a vacío.

Se disuelven de 0,3 a 0,6 mg de cada uno de los productos en 1 ml de TFA/acetonitrilo (ACN) al 0,1% y se analizan 20ml por HPLC [METASIL AQ C18
20 0,46 x 15 cm, 1 ml/min, 45° C, 214 nM (0,2 A), A = TFA 0,1%, B = 0,1% TFA/ACN 50%. Gradiente = B 50% a B 90% durante 30 minutos].

Se llevan a cabo las purificaciones en una columna VYDAC C18 2,2 x 25 cm en tampón A (ácido trifluoroacético en agua al 0,1%, B: TFA al en acetonitrilo 0,1%). Se lleva a cabo un gradiente de un 20% a un 90% de B en HPLC (Waters) durante 120
25 minutos a 10 ml/minuto mientras se controla la radiación UV a 280 nm (4,0 A) y se

recogen fracciones de un minuto. Se combinan las fracciones adecuadas, se congelan y se liofilizan. Los productos secados se analizan por HPLC (METASIL AQ C18 0,46 x 15 cm) y por espectroscopia de masas MALDI.

5 Ejemplo 3 – Ensayo de la agregación de GLP:

Se analizan los péptidos GLP de la presente invención respecto a su potencial de agregación en solución. En general, se agitan los péptidos en solución a temperatura elevada en un tampón adecuado mientras se registra la turbidez a 350 nm en función del tiempo. Se mide el tiempo del comienzo de la agregación para cuantificar el potencial de una molécula de GLP dada para agregarse bajo estas condiciones de estrés.

Protocolo:

En primer lugar se disuelve un compuesto GLP-1 en condiciones alcalinas (pH 10,5) durante 30 minutos para disolver cualquier material agregado previamente. La solución se ajusta luego a pH 7,4 y se filtra. De forma específica, se disuelven 4 mg de un compuesto GLP-1 liofilizado en 3 ml de fosfato 10 mM/citrato 10 mM. Se ajusta el pH a 10,0 – 10,5 y se mantiene durante 30 minutos. Se ajusta la solución con a pH 7,4 HCl y se filtra a través de un filtro adecuado, por ejemplo un filtro de jeringuilla Millex GV (Millipore Corporation, Bedford, MA). Esta solución se diluye luego hasta una muestra final que contiene 0,3 mg/ml de proteína en citrato 10 mM, fosfato 10 mM, NaCl 150 mM y se ajusta a pH 7,4 a 7,5. La muestra se incuba a 37° C en una cubeta de cuarzo. Cada cinco minutos se mide la turbidez de la solución a 350 nm en un espectrofotómetro UV-VIS AVIV Modelo 14DS (Lakewood, NJ). Durante los 30 segundos antes y durante la medida se agita la solución empleando una barra de agitación magnética de Sarna Cells, Inc. (Atascadero, CA). Un incremento la DO a 350

nm indica la agregación del péptido GLP. El tiempo para la agregación se aproxima mediante la intersección de los ajustes lineales a la fase de pre-crecimiento y de crecimiento de acuerdo con el procedimiento de Drake (Arvinte T, Cudd A, y Drake AF. (1993) *J. Bio. Chem.* 268, 6415 – 6422).

5 La cubeta se lava entre cada experimento con una solución de jabón cáustica (por ejemplo, Contrad-70).

Se dan resultados para una serie de compuestos GLP-1 de la presente invención en la tabla 1 como el tiempo en horas que se requiere para que el compuesto se agregue. Tal como se puede ver, los compuestos de la presente invención muestran tiempos de
10 agregación altamente incrementados frente a los compuestos GLP-1 conocidos en la técnica anterior.

Ejemplo 4 – Activación del receptor de GLP-1 con los compuestos GLP-1 de la presente invención

15 La capacidad de los compuestos GLP-1 de la presente invención para activar el receptor de GLP-1 se mide empleando ensayos *in vitro* tal como los descritos en el documento EP 619.322 de Gelfand y col. y patente de Estados Unidos N° 5.120.712 respectivamente. Todos los contenidos de estas referencias se incorporan al presente documento como referencia. La actividad de estos compuestos relativa a la actividad del
20 GLP-1(7-37)OH se describe en la tabla 1. Tal como se puede ver a partir de estos resultados, la actividad de los compuestos GLP-1 de la presente invención es por lo general aproximadamente tan buena como o mejor que la del GLP-1(7-37)OH.



Tabla 1

<u>Compuesto GLP-1</u>	<u>Agregación</u> <u>Tiempo en horas</u>	<u>Receptor de GLP-1</u> <u>Activación</u>
------------------------	---	---

GLP-1(7-37)OH	1	1,0
Val ⁸ -GLP-1(7-37)OH	0,9 ± 0,2 (n = 6)	0,47
Gly ⁸ -His ¹¹ -GLP-1(7-37)OH	9*	0,282
Val ⁸ -Ala ¹¹ -GLP-1(7-37)OH	10	0,021
Val ⁸ -Lys ¹¹ -GLP-1(7-37)OH	13	0,001
Val ⁸ -Tyr ¹² -GLP-1(7-37)OH	6	0,81
Val ⁸ -Glu ¹⁶ -GLP-1(7-37)OH	12	0,047
Val ⁸ -Ala ¹⁶ -GLP-1(7-37)OH	16	0,112
Val ⁸ -Tyr ¹⁶ -GLP-1(7-37)OH	5	1,175
Val ⁸ -Lys ²⁰ -GLP-1(7-37)OH	5	0,33
Gln ²² -GLP-1(7-37)OH	7	0,42
Val ⁸ -Ala ²² -GLP-1(7-37)OH	19	0,56
Val ⁸ -Ser ²² -GLP-1(7-37)OH	22	0,50
Val ⁸ -Asp ²² -GLP-1(7-37)OH	>90	0,40

79
75

Val ⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	72	1,29
Val ⁸ -Lys ²² -GLP-1(7-37)OH	100, 54	0,58
Val ⁸ -Pro ²² -GLP-1(7-37)OH	>75	0,01
Val ⁸ -His ²² -GLP-1(7-37)OH	>75	0,14
Val ⁸ -Lys ²² -GLP-1(7-36)NH ₂	24	0,53
Val ⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-36)NH ₂	>65	1,0
Gly ⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH	19	1,07
Val ⁸ -Glu ²³ -GLP-1(7-36)OH	65	0,28
Val ⁸ -Lys ²³ -GLP-1(7-37)OH	>45	0,18
Val ⁸ -His ²⁴ -GLP-1(7-37)OH	3	0,007
Val ⁸ -Lys ²⁴ -GLP-1(7-37)OH	22	0,02
Ala ⁸ -His ²⁶ -GLP-1(7-37)OH	>24	0,8
Ala ⁸ -Glu ²⁶ -GLP-1(7-37)OH	>24	0,7
Val ⁸ -His ²⁷ -GLP-1(7-37)OH	10	0,37
Val ⁸ -Ala ²⁷ -GLP-1(7-37)OH	2	0,47
Gly ⁸ -Glu ³⁰ -GLP-1(7-37)OH	>40	0,29
Val ⁸ -Glu ³⁰ -GLP-1(7-37)OH	30	0,29

Val ⁸ -Asp ³⁰ -GLP-1(7-37)OH	>45	0,15
Val ⁸ -Ser ³⁰ -GLP-1(7-37)OH	8	0,19
Val ⁸ -His ³⁰ -GLP-1(7-37)OH	13	0,19
Val ⁸ -Glu ³³ -GLP-1(7-37)OH	>70	0,039
Val ⁸ -Ala ³³ -GLP-1(7-37)OH	20	0,1
Val ⁸ -Gly ³³ -GLP-1(7-37)OH	9	0,01
Val ⁸ -Glu ³⁴ -GLP-1(7-37)OH	>40*	0,17
Val ⁸ -Pro ³⁵ -GLP-1(7-37)OH	14	0,094
Val ⁸ -His ³⁵ -GLP-1(7-37)OH	>45, 30	0,41
Val ⁸ -Glu ³⁵ -GLP-1(7-37)OH	63	0,15
Val ⁸ -Glu ³⁶ -GLP-1(7-37)OH	>45	0,11
Val ⁸ -His ³⁶ -GLP-1(7-37)OH	8	0,22
Val ⁸ -His ³⁷ -GLP-1(7-37)OH	>40	0,33
Val ⁸ -Leu ¹⁶ -Glu ²⁶ -GLP-1(7-37)OH	>20	0,23
Val ⁸ -Lys ²² -Glu ³⁰ -GLP-1(7-37)OH	4	0,37
Val ⁸ -Lys ²² -Glu ²³ -GLP-1(7-37)OH	>30	0,35
Val ⁸ -Glu ²² -Gln ²³ -GLP-1(7-37)OH	>20	0,47

80

Val ⁸ -Glu ²² -Ala ³⁷ -GLP-1(7-37)OH	>45	1,02
Val ⁸ -Glu ²² -Lys ²³ -GLP-1(7-37)OH	>65	1,43
Val ⁸ -Lys ³³ -Val ³⁴ -GLP-1(7-37)OH	22	0,08
Val ⁸ -Lys ³³ -Asn ³⁴ -GLP-1(7-37)OH	>48	0,09
Val ⁸ -Gly ³⁴ -Lys ³⁵ -GLP-1(7-37)OH	27	0,34
Val ⁸ -Gly ³⁶ -Pro ³⁷ -GLP-1(7-37)NH ₂	2	0,53

* Tiempo de agregación determinado a 30°C

5 Ejemplo 5 – Precipitación de los compuestos GLP-1 con zinc

Los compuestos GLP-1 individuales se preparan tal como se describe en los ejemplos 1 ó 2. Se disuelven 3 mg de una molécula de GLP liofilizado individual en 3 ml de tampón HEPES 0,1 M a pH 10,5. El pH de la solución resultante se ajusta luego entre 10,0 y 10,5 con NaOH 0,2 N. La solución se agita a temperatura ambiente durante 10 30 minutos y se ajusta luego a un pH de 7,4 con HCl 0,2 N. La solución se filtra a través de un filtro de jeringuilla adecuado, por ejemplo un filtro de jeringuilla Millex GV (Millipore Corporation, Bedford, MA) y se estima la concentración de un compuesto GLP-1 midiendo la absorción a 280 nm en un espectrofotómetro, por ejemplo un Beckman DU640. La concentración de proteína se ajusta luego a 200 M en HEPES a 15 pH 7,4.

Las soluciones de GLP-1 filtradas (100 l) se diluyen con 100 l de HEPES 0,1 M a pH 7,4 que contiene diversas cantidades de cloruro de zinc en una placa ELISA,

(por ejemplo Falcon Microtest™ 96) dando como resultado una solución de 200 l que contiene diversos niveles de cloruro de zinc y de compuestos GLP-1 100 M. Estas soluciones se incuban a temperatura ambiente (22° C) durante 18 horas y se centrifugan luego, por ejemplo, en una centrífuga Jouan CR412 con adaptadores de microplaca.

5 Luego se transfieren 150 l de los sobrenadantes tras la centrifugación a una placa ELISA de microensayo con detección UV (por ejemplo placa UV Costar) y se determina la DO a 280nm en un lector de microplaca (por ejemplo los dispositivos moleculares SPECTRAmax PLUS, SOFTmax PRO). En la tabla 2 se muestran los resultados de un experimento. Los valores A₂₈₀ son el resultado de dos determinaciones

10 independientes.

Tabla 2

Relación molar Zn / GLP-1	GLP-1(7-37)OH A ₂₈₀	Gly ⁸ -GLP-1(7-37)OH A ₂₈₀	Val ⁸ -GLP-1(7-37)OH A ₂₈₀	Gln ²² -GLP-1(7-37)OH A ₂₈₀	Val ⁸ -Glu ²² -GLP-1(7-37)OH A ₂₈₀	Val ⁸ -Ala ²² -GLP-1(7-37)OH A ₂₈₀
0	0,337	0,32	0,3	0,290	0,295	0,289
0,3	0,318	0,166	0,27	0,390	0,291	0,202
0,5	0,329	0,151	0,26	0,123	0,292	0,107
0,7	0,253	0,156	0,124	0,076	0,293	0,104
1	0,148	0,119	0,06	0,074	0,26	0,110
2	0,092	0,089	0,025	0,095	0,078	0,110
3	0,081	0,085	0,021	0,095	0,052	0,104
5	0,074	0,078	0,019	0,097	0,035	0,119

Tabla 2 (continuación)

Relación molar Zn / GLP-1	Val ⁸ -Ser ²² - GLP-1(7- 37)OH A ₂₈₀	Val ⁸ -Phe ²² - GLP-1(7- 37)OH A ₂₈₀	Val ⁸ -Pro ²² - GLP-1(7- 37)OH A ₂₈₀	Val ⁸ -Lys ²² - GLP-1(7- 37)OH A ₂₈₀	Val ⁸ -Asp ²² - GLP-1(7- 37)OH A ₂₈₀
0	0,2855	0,31	0,2595	0,299	0,288
0,3	0,2805	0,1485	0,2455	0,0825	0,2785
0,5	0,2665	0,1165	0,2325	0,0905	0,2845
0,7	0,1825	0,1015	0,219	0,1195	0,287
1	0,149	0,1265	0,1905	0,1225	0,291
2	0,0935	0,092	0,1695	0,1675	0,184
3	0,101	0,061	0,1615	0,1475	0,1485
5	0,0615	0,00795	0,171	0,142	0,1675

5 Estos resultados muestran que solo se requieren pequeñas cantidades de zinc para complejar con y precipitar una parte significativa de diversos compuestos GLP-1 a partir de estas soluciones diluidas.

EQUIVALENTES

10 Si bien la presente invención se ha mostrado y descrito de forma particular con referencias a realizaciones preferidas de la misma, se entenderá por parte de los especialistas en la técnica que se pueden hacer diversos cambios en la misma en forma y en detalles, sin separarse del espíritu y alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Los especialistas en la técnica reconocerán o serán capaces de

encontrar sin emplear más de una rutina de experimentación, muchas realizaciones equivalentes a las realizaciones específicas de la invención descrita de forma específica en el presente documento. Se pretende que las mencionadas realizaciones equivalentes estén englobadas en el alcance de las reivindicaciones.

Xaa₃₄ es: Glu, Lys o Asp;

Xaa₃₅ es: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu;

Xaa₃₆ es: Thr, Ser, Asp, Trp, Tyr, Phe, Arg, Glu o His;

- 5 R es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His,
-NH₂, Gly, Gly-Pro o Gly-Pro-NH₂ o no aparece.

con la condición de que el compuesto GLP-1 no tenga la secuencia de GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂ y con tal de que el compuesto GLP-1 no sea Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, o Thr⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ala¹¹-GLP-1(7-37)OH, Ala¹¹-GLP-1-(7-36)NH₂, Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁶-GLP-1-(7-36)NH₂, Ala¹⁸-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ala²⁷-GLP-1(7-37)OH, Ala²⁷-GLP-1-(7-36)NH₂, Ala³³-GLP-1(7-37)OH, Ala³³-GLP-1-(7-36)NH₂.

15

2. Un compuesto GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula II (SEQ ID N°: 2):

His-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Xaa₁₂-Thr-Ser-Asp-Xaa₁₆-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Xaa₂₃-Ala-Ala-Xaa₂₆-Glu-Phe-Ile-Xaa₃₀-Trp-Leu-Val-Lys-Xaa₃₃-Arg-R

Fórmula II (SEQ ID N°: 2)

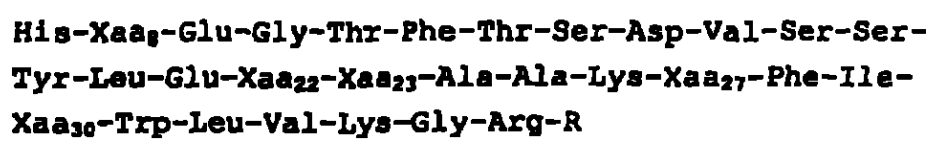
- 20 en la que:

Xaa₈ es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

Xaa₁₂ es: His, Trp, Phe o Tyr;

Xaa₁₆ es: Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu o Ala;

- Xaa₂₂** es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys o ácido cisteico;
- Xaa₂₃** es: His, Asp, Lys, Glu o Gln;
- Xaa₂₆** es: Asp, Lys, Glu o His;
- Xaa₃₀** es: Ala, Glu, Asp, Ser o His;
- 5 **Xaa₃₅** es: Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu;
- R** es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, -NH₂, Gly, Gly-Pro o Gly-Pro-NH₂ o no aparece.
- con la condición de que el compuesto GLP-1 no tenga la secuencia de GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂ y con tal de que el compuesto GLP-1 no sea Gly⁸-GLP-1(7-37)OH,
- 10 Gly⁸-GLP-1 (7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, Thr⁸-GLP-1-(7-36)NH₂, Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH o Ala¹⁶-GLP-1(7-36)NH₂.
- 15 3. Un compuesto GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de fórmula III (SEQ ID N°: 3):



Fórmula III (SEQ ID N°: 3)

- en la que:
- 20 **Xaa₈** es: Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;
- Xaa₂₂** es: Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys o ácido cisteico;
- Xaa₂₃** es: His, Asp, Lys, Glu o Gln;
- Xaa₂₇** es: Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys;
- Xaa₃₀** es: Ala, Glu, Asp, Ser o His;

R es: Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phc, His,

-NH₂, Gly, Gly-Pro o Gly-Pro-NH₂, o no aparece.

con la condición de que el compuesto no tenga la secuencia de GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂ y con tal de que el compuesto GLP-1 no sea Gly⁸-GLP-1(7-37)OH, Gly⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Val⁸-GLP-1(7-37)OH, Val⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Leu⁸-GLP-1(7-37)OH, Leu⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ile⁸-GLP-1(7-37)OH, Ile⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ser⁸-GLP-1(7-37)OH, Ser⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Thr⁸-GLP-1(7-37)OH, Thr⁸-GLP-1(7-36)NH₂, Ala¹⁶-GLP-1(7-37)OH, Ala¹⁶-GLP-1(7-36)NH₂, Glu²⁷-GLP-1(7-37)OH o Glu²⁷-GLP-1(7-36)NH₂.

10

4. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 en el que no más de 6 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el compuesto GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂.

15 5. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 4 en el que no más de 5 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂.

6. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 5 en el que no más de 4
20 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂.

7. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 6 en el que no más de 3
25 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el

GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂.

8. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 7 en el que no más de 2 aminoácidos en el compuesto GLP-1 difieren del aminoácido correspondiente en el
- 5 GLP-1(7-37)OH o GLP-1(7-36)NH₂
9. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que Xaa₈ es glicina o valina.
- 10 10. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 en el que Xaa₈ es glicina o valina y Xaa₃₀ es alanina, ácido glutámico, ácido aspártico, serina o histidina.
11. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 10 en el que Xaa₃₀ es
- 15 ácido glutámico.
12. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 en el que Xaa₈ es glicina o valina y Xaa₃₇ es histidina, fenilalanina, tirosina, triptófano, ácido aspártico, serina, treonina, arginina o lisina.
- 20 13. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 12 en el que Xaa₃₇ es histidina.
14. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 en
- 25 el que Xaa₈ es glicina o valina y Xaa₂₂ es ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina,

asparagina, lisina, arginina, cisteína o ácido cisteico.

15. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 14 en el que Xaa₂₂ es ácido aspártico, ácido glutámico, lisina o arginina.

5

16. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 15 en el que Xaa₂₂ es ácido glutámico.

10 17. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 en el que Xaa₈ es glicina o valina, Xaa₂₂ es ácido glutámico o lisina, y Xaa₂₃ es ácido glutámico o lisina.

18. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7 en el que Xaa₈ es glicina o valina, Xaa₂₂ es ácido glutámico y Xaa₂₇ es alanina.

15

19. Un compuesto (GLP-1) péptido-1 similar al glucagón que presenta un aminoácido distinto a alanina en la posición 8 y un aminoácido distinto a glicina en la posición 22.

20 20. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el mencionado compuesto GLP-1 no comprende más de 3 aminoácidos que difieren del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos además de los aminoácidos en las posiciones 8 y 22.

25 21. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el

mencionado compuesto GLP-1 no comprende más de 2 aminoácidos que difieren del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos, además de los aminoácidos en las posiciones 8 y 22.

- 5 22. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el mencionado compuesto GLP-1 no comprende más de 1 aminoácido que difiere del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos, además de los aminoácidos en las posiciones 8 y 22.
- 10 23. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en el que los aminoácidos que difieren del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos, son una sustitución conservadora del aminoácido correspondiente en los GLP-1(7-37)OH, GLP-1(7-36)NH₂, o un fragmento de los mismos.
- 15 24. El compuesto GLP-1 de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en el que la cadena lateral del aminoácido en la posición 22 comprende al menos dos átomos de carbono y un grupo funcional polar o cargado.
- 20 25. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en el que:
- a) el aminoácido en la posición 8 es glicina, valina, leucina, isoleucina, metionina, serina, treonina, cisteína, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, arginina, asparagina, glutamina, fenilalanina, tirosina, histidina o triptófano, y
- 25 b) el aminoácido en la posición 22 es ácido aspártico, ácido glutámico, lisina,

arginina, asparagina, glutamina o histidina.

26. El compuesto (GLP-1) péptido-1 del tipo glucagón de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en el que el aminoácido en la posición 22 presenta una
5 cadena lateral alquímica lineal o ramificada que comprende de dos a seis átomos de carbono y sustituida con un grupo funcional cargado.

27. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 26 en el que el aminoácido en la posición 22 es ácido aspártico, ácido glutámico, lisina o arginina.

10

28. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 en el que el aminoácido en la posición 8 es glicina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina o metionina.

15 29. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 28 en el que el aminoácido en la posición 8 es glicina o valina.

30. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23 que presenta un aminoácido con una cadena lateral que comprende un grupo ácido
20 sulfónico en la posición 22.

31. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 29 en el que el aminoácido con una cadena lateral es ácido cisteico y en el que el aminoácido en la posición 8 no es alanina.

25

32. Un compuesto GLP-1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID N°: 4:

Xaa₇-Xaa₈-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Xaa₂₂-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-R

(SEQ ID N°: 4)

5 en la que:

Xaa₇ es L-histidina, D-histidina, desamino-histidina, 2-amino-histidina, -hidroxi-histidina, homohistidina, -fluorometil-histidina o -metil-histidina;

Xaa₈ es glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina o treonina;

10 Xaa₂₂ es ácido aspártico, ácido glutámico, glutamina, asparagina, lisina, arginina, cisteína o ácido cisteico; y

R es -HN₂ o Gly(OH).

33. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 32 en el que Xaa₈ es glicina, valina, leucina, isoleucina, serina o treonina.

15

34. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 33 en el que Xaa₂₂ es lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o arginina.

35. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 34 en el que Xaa₃₇ es L-histidina, Xaa₈ es glicina o valina y R es Gly(OH).

20

36. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 34 en el que el compuesto GLP-1 se selecciona del grupo constituido por: a) Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 5); b) Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 6); c) Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 7); y d) Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 8).

37. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 34 en el que el compuesto GLP-1 se selecciona del grupo constituido por: a) Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 9); b) Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 10); c) Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 11); y d) Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH (SEQ ID N°: 12).

38. El compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37 en el que el mencionado compuesto GLP-1 se compleja con un catión metálico divalente.

39. El compuesto GLP-1 de acuerdo con la reivindicación 38 en el que el mencionado compuesto GLP-1 se compleja con un catión de zinc divalente.

40. Un procedimiento de estimulación del receptor de GLP-1 en un sujeto en necesidad de la mencionada estimulación, comprendiendo el mencionado procedimiento la etapa de administración al sujeto de una cantidad efectiva del compuesto GLP-1 de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

41. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 40 en el que se trata al sujeto contra la diabetes no dependiente de insulina.

20

42. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 41 en el que se trata al sujeto de forma profiláctica contra la diabetes no dependiente de insulina.

43. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 40 en el que se trata al sujeto

95
91

contra la obesidad, apoplejía, infarto de miocardio, cambios catabólicos tras la cirugía o síndrome del intestino irritable.



WO 01/98331 1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Eli Lilly and Comapny

5 <120> ANÁLOGOS DE PÉPTIDO-1 DEL TIPO GLUCAGÓN

<130> x-13989

<160> 53

10 <170> Patente en versión 3,0

<210> 1

<211> 31

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (2) . . (2)

25 <223> Xaa en la posición 2 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

- <220>**
- <221> VARIANTE**
- 5 **<222> (5) .. (5)**
- <223> Xaa en la posición 5 es Asp, Glu, Arg, Thr, Ala, Lys o His;**
- <220>**
- 10 **<221> VARIANTE**
- <222> (6) .. (6)**
- <223> Xaa en la posición 6 es His, Trp, Phe o Tyr;**
- 15 **<220>**
- <221> VARIANTE**
- <222> (10) .. (10)**
- <223> Xaa en la posición 10 es Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu o Ala;**
- 20
- <220>**
- <221> VARIANTE**
- <222> (16) .. (16)**
- <223> Xaa en la posición 16 es Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg o Cys;**
- 25



<220>

<221> VARIANTE

<222> (17) . . (17)

5 <223> Xaa en la posición 17 es His, Asp, Lys, Glu o Gln;

<220>

10 <221> VARIANTE

<222> (18) . . (18)

<223> Xaa en la posición 18 es Glu, His, Ala o Lys;

15 <220>

<221> VARIANTE

<222> (20) . . (20)

<223> Xaa en la posición 20 es Asp, Lys, Glu o His;

20

<220>

<221> VARIANTE

<222> (21) . . (21)

<223> Xaa en la posición 21 es Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys;

25

<220>

<221> VARIANTE

<222> (25) .. (25)

5 <223> Xaa en la posición 25 es Ala, Glu, Asp, Ser o His;

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (27) .. (27)

<223> Xaa en la posición 27 es Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly o Glu;

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> (28) .. (28)

<223> Xaa en la posición 28 es Glu, Lys o Asp;

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (29) .. (29)

<223> Xaa en la posición 29 es Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu;

25

4

<220>

<221> VARIANTE

<222> (30) . . (30)

<223> Xaa en la posición 30 es Arg, Glu o His;

5

<220>

<221> VARIANTE

<222> (31) . . (31)

10 <223> Xaa en la posición 31 es Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, -NH₂, Gly, Gly-Pro, o Gly-Pro-NH₂ o no aparece;

<400> 1

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

20

 Xaa Xaa Ala Xaa Xaa Phe Ile Ala Xaa Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 20 25 30

<210> 2

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

5 <223> construcción sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2) . . (2)

10 <223> Xaa en la posición 2 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

<220>

<221> VARIANTE

15 <222> (6) . . (6)

<223> Xaa en la posición 6 es His, Trp, Phe o Tyr;

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (10) . . (10)

<223> Xaa en la posición 10 es Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Glu o Ala;

25 <220>

<221> VARIANTE

<222> (16) . . (16)

<223> Xaa en la posición 16 es Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg o Cys;

5

<220>

<221> VARIANTE

<222> (17) . . (17)

<223> Xaa en la posición 17 es His, Asp, Lys, Glu o Gln;

10

<220>

<221> VARIANTE

<222> (20) . . (20)

15 <223> Xaa en la posición 20 es Asp, Lys, Glu o His;

<220>

<221> VARIANTE

20 <222> (24) . . (24)

<223> Xaa en la posición 24 es Ala, Glu, Asp, Ser o His;

<220>

25 <221> VARIANTE

<222> (29) . . (29)

<223> Xaa en la posición 29 es Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His o Glu;

5 <220>

<221> VARIANTE

<222> (31) . . (31)

<223> Xaa en la posición 31 es Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, -NH₂, Gly, Gly-Pro, o Gly-Pro-NH₂ o no aparece.

10

<400> 2

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Xaa	Thr	Ser	Asp	Xaa	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Xaa
1				5					10					15	
Xaa	Ala	Ala	Xaa	Glu	Phe	Ile	Xaa	Trp	Leu	Val	Lys	Xaa	Arg	Xaa	
			20					25					30		

15

<210> 3

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

20

<220>

<223> construcción sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (2) .. (2)

5 <223> Xaa en la posición 2 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (16) .. (16)

<223> Xaa en la posición 16 es Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg o Cys;

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> (17) .. (17)

<223> Xaa en la posición 17 es His, Asp, Lys, Glu o Gln;

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (21) .. (21)

<223> Xaa en la posición 21 es Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg o Lys;

25

<220>

<221> VARIANTE

<222> (24) . . (24)

<223> Xaa en la posición 24 es Ala, Glu, Asp, Ser o His;

5

10

<220>

<221> VARIANTE

<222> (31) . . (31)

<223> Xaa en la posición 31 es Lys, Arg, Thr, Ser, Glu, Asp, Trp, Tyr, Phe, His, -NH₂,

15 Gly, Gly-Pro, o Gly-Pro-NH₂ o no aparece;

<400> 3

His	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Xaa
1				5					10					15	
Xaa	Ala	Ala	Lys	Xaa	Phe	Ile	Xaa	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Xaa	
			20					25					30		

20

<210> 4

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

5

<220>

<221> VARIANTE

<222> (1) . . (1)

10 <223> Xaa en la posición 1 es L-histidina, D-histidina, desaminohistidina, 2-amino-
histidina, beta-hidroxi-histidina, homohistidina, alfa-fluorometil-histidina o alfa-
metil-histidina;

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> (2) . . (2)

<223> Xaa en la posición 2 es Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser o Thr;

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> (16) . . (16)

<223> Xaa en la posición 16 es Asp, Glu, Gln, Asp, Lys, Arg o Cys;

25

<220>

<221> VARIANTE

<222> (31) .. (31)

<223> Xaa en la posición 31 es -NH₂ o Gly.

5

<400> 4

Xaa	Xaa	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Xaa
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Xaa	
			20					25					30		

<210> 5

<211> 31

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

15

<400> 5

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 6

<211> 31

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

5

<400> 6

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Asp
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 7

<211> 31

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

15

<400> 7

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Arg
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 8

<211> 31

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

5 <400> 8

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Lys
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 9

<211> 31

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

15

<400> 9

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 10

20 <211> 31



<212> PRT

<213> Artificial

<220>

5 <223> construcción sintética

<400> 10

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

10

<210> 11

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> construcción sintética

<400> 11

20

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

<210> 12

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

5

<220>

<223> construcción sintética

<400> 12

10

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Lys
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 13

<211> 31

15 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

20

<400> 13

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 14

<211> 31

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

10

<400> 14

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

15 <210> 15

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> construcción sintética

<400> 15

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His
20 25 30
5

<210> 16

<211> 31

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

15 <400> 16

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg His
20 25 30

<210> 17

20 <211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

5

<400> 17

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Ala	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	His	
			20					25					30		

<210> 18

<211> 31

10 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

15

<400> 18

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Lys
1				5					10					15	
Glu	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	His	
			20					25					30		

20 <210> 19



<211> 31

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5 <220>

<223> construcción sintética

<400> 19

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

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

10

<210> 20

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> construcción sintética

<400> 20

20

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 21
<211> 31
<212> PRT
5 <213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

10 <400> 21

His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Asp
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 22
15 <211> 31
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
20 <223> construcción sintética

<400> 22



His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Arg
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 23

<211> 31

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

10

<400> 23

His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Lys
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

15 <210> 24

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> construcción sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (16) .. (16)

5 <223> Xaa en la posición 16 es ácido cisteico.

<400> 24

His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Xaa
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

10

<210> 25

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> construcción sintética

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (16) .. (16)

<223> Xaa en la posición 16 es ácido cisteico.



115 119

<400> 25

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Xaa
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 26

5 <211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

10 <223> construcción sintética

<220>

<221> VARIANTE

<222> (16) .. (16)

15 <223> Xaa en la posición 16 es ácido cisteico.

<400> 26

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Xaa
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
20			20					25					30		

<210> 27
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> construcción sintética

<400> 27

10

His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg		
			20					25					30		

<210> 28
<211> 30
<212> PRT
<213> Artificial

15

<220>
<223> construcción sintética

20

<400> 28

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

- <210> 29
- <211> 30
- 5 <212> PRT
- <213> Artificial

- <220>
- <223> construcción sintética
- 10
- <400> 29

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

- 15 <210> 30
- <211> 30
- <212> PRT
- <213> Artificial

- 20 <220>

<223> construcción sintética

<400> 30

	His	Ala	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Lys
	1				5					10					15	
5	Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg		
			20						25					30		

<210> 31

<211> 30

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

15 <220>

<221> VARIANTE

<222> (16) .. (16)

<223> Xaa en la posición 16 es ácido cisteico.

20 <400> 31

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

- <210> 32
- <211> 30
- 5 <212> PRT
- <213> Artificial

- <220>
- <223> construcción sintética

- 10
- <400> 32

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

- <210> 33
- 15 <211> 30
- <212> PRT
- <213> Artificial

- <220>
- 20 <223> construcción sintética

<400> 33

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Asp
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

5

<210> 34

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> construcción sintética

<400> 34

15

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Arg
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

<210> 35

<211> 30

20

<212> PRT

<213> Artificial



<220>

<223> construcción sintética

5 <400> 35

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Lys
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg		
			20					25					30		

<210> 36

<211> 30

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

15 <220>

<221> VARIANTE

<222> (16) .. (16)

<223> Xaa en la posición 16 es ácido cisteico.

20 <400> 36

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Xaa
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

- <210> 37
- <211> 30
- 5 <212> PRT
- <213> Artificial

- <220>
- <223> construcción sintética
- 10
- <400> 37

His Gly Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg
20 25 30

- 15 <210> 38
- <211> 30
- <212> PRT
- <213> Artificial

- 20 <220>
- <223> construcción sintética



<400> 38

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Asp
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg		
			20					25					30		

5 <210> 39

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> construcción sintética

<400> 39

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Arg
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg		
			20					25					30		

15

<210> 40

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

<400> 40

5

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Lys
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg		
			20					25					30		

<210> 41

<211> 30

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

<221> VARIANTE

<222> (16) .. (16)

15 <223> Xaa en la posición 16 es ácido cisteico.

<400> 41

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Xaa
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg		
			20					25					30		

20

<210> 42
<211> 31
<212> PRT
5 <213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

10 <400> 42

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Lys	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 43
<211> 31
15 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

20
<400> 43



His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Ala Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

- <210> 44
- <211> 31
- <212> PRT
- 5 <213> Artificial

<220>
<223> construcción sintética

- 10 <400> 44

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15
Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Glu Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
20 25 30

- <210> 45
- 15 <211> 31
- <212> PRT
- <213> Artificial

<220>
20 <223> construcción sintética

131
127

<400> 45

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Glu	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

5

<210> 46

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> construcción sintética

<400> 46

15

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	His	Arg	Gly	
			20					25					30		

<210> 47

<211> 31

20 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

5

<400> 47

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	His	
			20					25					30		

<210> 48

10 <211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

15 <223> construcción sintética

<400> 48

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Glu
1				5					10					15	
Lys	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	Gly	
			20					25					30		

20

<210> 49

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

5 <220>

<223> construcción sintética

<400> 49

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

10

<210> 50

<211> 31

<212> PRT

15 <213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

20 <400> 50

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Glu
1 5 10 15

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

<210> 51

<211> 31

<212> PRT

5 <213> Artificial

<220>

<223> construcción sintética

10 <400> 51

His Val Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
1 5 10 15

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

15 <210> 52

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

<223> construcción sintética



<400> 52

His	Val	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	His	
			20					25					30		

5 <210> 53

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial

10 <220>

<223> construcción sintética

<400> 53

His	Gly	Glu	Gly	Thr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Ser	Ser	Tyr	Leu	Glu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Ala	Ala	Lys	Glu	Phe	Ile	Ala	Trp	Leu	Val	Lys	Gly	Arg	His	
			20					25					30		

15

1/4

Fig. 1

His-Val-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Val⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH

His-Val-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Asp-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Val⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH

His-Val-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Arg-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Val⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH

His-Val-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Lys-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Val⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH

2/4

Fig. 2

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Gly⁸-Glu²²-GLP-1(7-37)OH

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Asp-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Gly⁸-Asp²²-GLP-1(7-37)OH

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Arg-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Gly⁸-Arg²²-GLP-1(7-37)OH

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Lys-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Gly⁸-Lys²²-GLP-1(7-37)OH

3/4

Fig. 3

His-Val-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
 Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-
 Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Val⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
 Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-
 Val-Lys-Gly-Arg-Gly

Gly⁸-Glu³⁰-GLP-1(7-37)OH

His-Val-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
 Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
 Val-Lys-Gly-Arg-His

Val⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH

His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
 Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
 Val-Lys-Gly-Arg-His

Gly⁸-His³⁷-GLP-1(7-37)OH

4/4

Fig. 4

His-Val-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Glu-Gln-Ala-Ala-Lys-Ala-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-His

Val⁸-Glu²²-Ala²⁷-GLP-1 (7-37) OH

His-Val-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-
Leu-Glu-Lys-Glu-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-
Val-Lys-Gly-Arg-His

Val⁸-Lys²²-Glu²³-GLP-1 (7-37) OH

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-10-24-593
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

El suscrito Wolfgang (nmn) GLAESNER y Rohn Lee MILLICAN con domicilio en 7512 Fieldstone Court, Indianápolis, Indiana 46254 y 5319 Deer Creek Avenue, Indianápolis, Indiana 46254 (respectivamente) mediante el presente declaran bajo juramento que son los inventores únicos y verdaderos de GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ANALOGS. Declaran asimismo que ceden y transfieren sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad ELI LILLY AND COMPANY, una corporación organizada y existente según las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América, con domicilio en Lilly Corporate Center, Indianápolis, Indiana 46285, Estados Unidos de América, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la sociedad anteriormente mencionada por el presente queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia.

(firma: ilegible)

Wolfgang (nmn) GLAESNER

(firma: ilegible)

Rohn Lee MILLICAN

CERTIFICADO NOTARIAL

Estado: Indiana

Condado: Marion

En este día 15 de octubre de 2.002, compareció personalmente ante mí Wolfgang GLAESNER y Rohn Lee MILLICAN, quienes reconocieron que ellos firmaron el documento como su acto voluntario para los fines ahí expresados.

Sello del Notario Público

(firma: ilegible)

Notario Público

Catherine Michel

Mi Comisión Expira

21 de octubre de 2.008

Residente en el Condado de Johnson

142
138

Sello del Estado de Indiana

Secretario de Estado

Sue Anne Gilroy

Estado de Indiana

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por Catherine Michel

3. actuando como Notario Público en & para el Condado de Johnson

4. lleva el sello/estampilla del Notario Público en & para el Estado de Indiana

CERTIFICADO

5. en Indianápolis, Indiana

6. el día 17 de octubre de 2.002

7. por el Secretario de Estado de Indiana

8. No. A2002-28500

9. Sello/Estampilla

10. Firma: (ilegible)

Sello del Estado de Indiana

Sue Anne Gilroy

Secretario de Estado de Indiana

Traducido, a mi mejor saber y entender, este día 24 de octubre de 2.002, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

**MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.**

258993

**COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS**

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

1007 OCT 24 A 11: 08

**JEFE DE ORGANIZACIONES
BOGOTA D.C.**

COLOMBIA
CASE: X-13989

139

ASSIGNMENT

The undersigned
Wolfgang (nmn) GLAESNER and
Rohn Lee MILLICAN

domiciled in
7512 Fieldstone Court, Indianapolis, Indiana
46254 and 5319 Deer Creek Avenue,
Indianapolis, Indiana 46254 (respectively)

hereby state under oath to be the
sole and true inventor of
GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 ANALOGS

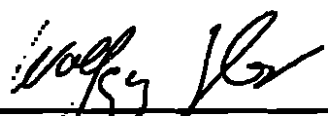
states as well that he/she they
assign, without reservations or
limitation, in favor of

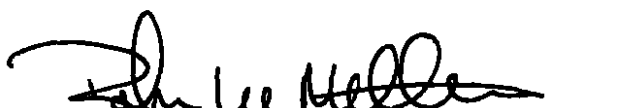
ELI LILLY AND COMPANY

a corporation organized and
existing under the laws of the
State of Indiana, United States
of America

domiciled in Lilly Corporate
Center, Indianapolis, Indiana
46285, United States of
America

All rights inherent to said
invention, and that the above
mentioned corporation hereby to
apply, in its name, for the cor-
responding patent in the Republic
of Colombia.


Wolfgang (nmn) GLAESNER


Rohn Lee MILLICAN

TRASPASO

abajo firmado
Wolfgang (nmn) GLAESNER y
Rohn Lee MILLICAN

domiciliado en
7512 Fieldstone Court, Indianapolis,
Indiana 46254 y 5319 Deer Creek
Avenue, Indianapolis, Indiana 46254
(respectivamente)

decia bajo juramento ser único
y verdadero inventor de
ANALOGOS DE PEPTIDO-1 DEL TIPO
GLUCAGON

Declaramos asimismo que cedemos
y transf. sin reserva ni limitacion,
a favor de la sociedad

ELI LILLY AND COMPANY

organizada y existente de
conformidad con las leyes de el
Estado de Indiana, Estados
Unidos de América.

domiciliada en Lilly Corporate
Center, Indianapolis, Indiana
46285, Estados Unidos de
América.

todos los derechos inherentes a
dicha invención y que la citada
sociedad queda facultada para
solicitar en su nombre la patente
correspondiente en la República de
Colombia.

LEGALIZE

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Sue Anne Gilroy
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of Notary Public in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *seventeenth* day of *October*, 2002
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2002- 28500
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Sue Anne Gilroy

Sue Anne Gilroy
Indiana Secretary of State

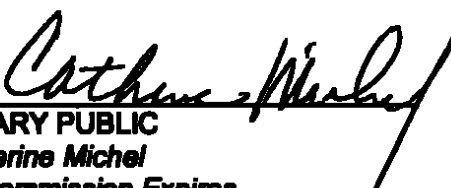
141
145

NOTARIAL CERTIFICATE

STATE: Indiana
COUNTY: Marion

On this 15 day of October 2002, personally appeared before me the
named Wolfgang GLAESNER and Rohn Lee MILLICAN, who acknowledged
that they signed the document as their voluntary act for the purposes therein set
forth.





NOTARY PUBLIC
Catherine Michel
My Commission Expires
October 21, 2008
Resident of Johnson County

(SEAL)

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- Descripción de la invención ☒ 46
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒ 136
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



Folio 147

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	02-112484
	Solicitud Internacional	PCT/US2001/016474
	Fecha inicio fase nacional	16/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	878
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

19/1 Jan. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202051