

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de insulina el cual comprende una mutación o eliminación en al menos un aminoácido de la insulina nativa, caracterizado porque uno o más aminoácidos en las
5 posiciones 1 a 3, 5, 8, 10, 12, 16 y 23 a 30 de la cadena B de la insulina nativa, y en las posiciones 1, 2, 5, 8, 10, 12, 14, 16 a 19, y 21 de la cadena A de la insulina nativa, son sustituidos por otro(s) aminoácido(s), o son eliminados.
2. El análogo de insulina de la reivindicación 1, caracterizado porque uno o más aminoácidos en las posiciones 8 y 23 a 25 de la cadena B de la insulina nativa, y en las
10 posiciones 1, 2, 14 y 19 de la cadena A de la insulina nativa, son sustituidos por otro(s) aminoácido(s).
3. El análogo de insulina de la reivindicación 1, caracterizado porque el aminoácido sustituyente se selecciona del grupo que consiste en alanina, ácido glutámico, asparagina, isoleucina, valina, glutamina, glicina, lisina, histidina, cisteína, fenilalanina,
15 triptófano, prolina, serina, treonina y ácido aspártico.
4. El análogo de insulina de la reivindicación 1, caracterizado porque el análogo de insulina incluye la cadena A de la SEQ ID NO: 37 representada por la Fórmula 1, mostrada a continuación, y la cadena B de la SEQ ID NO: 38 representada por la Fórmula 2, mostrada a continuación:
- 20 [Fórmula 1]
- Xaa1-Xaa2-Val-Glu-Gln-Cys-Cys-Thr-Ser-Ile-Cys-Ser-Leu-Xaa3-Gln-Leu-Glu-Asn-Xaa4-Cys-Asn (SEQ ID NO: 37)
- en donde:
- Xaa1 es glicina o alanina,
- 25 Xaa2 es isoleucina o alanina,
- Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y
- Xaa4 es tirosina o alanina; y
- [Fórmula 2]

P-11996
Rvs modificadas
20-10-2016

Phe-Val-Asn-Gln-His-Leu-Cys-Xaa5-Ser-His-Leu-Val-Glu-Ala-Leu-Tyr-Leu-Val-Cys-Gly-Glu-Arg-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Tyr-Thr-Pro-Lys-Thr (SEQ ID NO: 38)

en donde:

Xaa5 es glicina o alanina,

5 Xaa6 es glicina o alanina,

Xaa7 es fenilalanina o alanina, y

Xaa8 es fenilalanina o alanina.

5. El análogo de insulina de la reivindicación 4, caracterizado porque el análogo de insulina comprende:

- 10 (i) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es alanina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina, y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;
- (ii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es alanina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la fórmula 2, Xaa5 es glicina,
15 Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;
- (iii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es ácido glutámico o asparagina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;
- 20 (iv) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina, y Xaa4 es alanina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;
- (v) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es
25 alanina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;
- (vi) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es alanina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;

(vii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o

5 (viii) la cadena A, en donde, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y la cadena B, en donde, en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.

6. Un polinucleótido que codifica el análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7 Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la reivindicación 6.

10 **8.** Un transformante que comprende el vector de expresión de la reivindicación 7, excluyendo humanos.

9. Una Insulina de acción prolongada, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prologar la vida media al análogo de insulina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el material biocompatible es seleccionado de I grupo
15 que consiste en polietilen glicol, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de la misma, un material de unión a albúmina, un polímero de unidades de repetición de una secuencia de aminoácido particular, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un material de unión a FcRn, tejido conectivo *in vivo* o un derivado del mismo, un nucleótido, fibronectina, transferrina, sacárido y un polímero.

20 **10.** La insulina de acción prolongada de la reivindicación 9, caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos el uno al otro mediante un enlace peptídico.

11. La insulina de acción prolongada de la reivindicación 9, caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos mediante un ligando
25 seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, ácido graso, sacárido, un polímero, un compuesto de bajo peso molecular, un nucleótido y una combinación de los mismos.

12. La insulina de acción prolongada de la reivindicación 9, caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos mediante un ligando
30 interpuesto entre ellos, y el material biocompatible es un material de unión a FcRn, en donde el ligando es un ligando peptídico, o un ligando no peptídico seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, polipropilen glicol, un copolímero de etilen glicol-

P-11996
Rvs modificadas
20-10-2016

propilen glicol, poliol polioxietilado, alcohol de polivinilo, polisacárido, dextrano, éter de polivinilo, un polímero biodegradable, un polímero lipídico, quitinas, ácido hialurónico, y una combinación de los mismos.

5 **13.** La insulina de acción prolongada de la reivindicación 12, caracterizada porque el material de unión a FcRn es un polipéptido que comprende una región de Fc de inmunoglobulina.

14. La insulina de acción prolongada de la reivindicación 12, en donde cada extremo del ligando no peptídico está unido respectivamente a un grupo amino o un grupo tiol del material biocompatible y del análogo de insulina.

10 **15.** Un método para preparar una insulina de acción prolongada, que comprende:

(a) proporcionar (i) un análogo de insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y (ii) un material biocompatible seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, ácido graso, colesterol, albúmina y un fragmento de la misma, un material de unión a albúmina, un polímero de unidades de repetición de una secuencia
15 de aminoácidos particular, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un material de unión a FcRn, tejido conectivo *in vivo* o un derivado del mismo, un nucleótido, fibronectina, transferrina, sacárido, y un polímero, respectivamente; y

(b) unir el análogo de insulina a un material biocompatible.

16. Un conjugado de la Fórmula Química 1 presentada a continuación:

20 [Fórmula Química 1]

X-La-F;

en donde X es el análogo de insulina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5

L es un ligando,

25 a es 0 ó un número natural, con la condición de que cada L es independiente de los demás cuando a es 2 ó más, y

F es un material capaz de aumentar la vida media *in vivo* de un análogo de insulina, en donde el material capaz de aumentar la vida media *in vivo* del análogo de insulina se selecciona del grupo que consiste en polietilen glicol, ácido graso, colesterol, albúmina y
30 un fragmento de la misma, un material de unión a albúmina, un polímero de unidades de

repetición de una secuencia de aminoácido particular, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un material de unión a FcRn, tejido conectivo *in vivo* o un derivado del mismo, un nucleótido, fibronectina, transferrina, sacárido y un polímero.

- 5 **17.** El conjugado de la reivindicación 16, caracterizado porque L se selecciona del grupo que consiste en un péptido, polietilen glicol, ácido graso, sacárido, un polímero, un compuesto de bajo peso molecular, un nucleótido y una combinación de los mismos.
- 10 **18.** El conjugado de la reivindicación 16, caracterizado porque X y F están unidos a través de L mediante un enlace químico covalente, un enlace químico no covalente, o una combinación de los mismos.
- 15 **19.** El conjugado de la reivindicación 17, caracterizado porque el polímero es un ligando no peptídico seleccionado del grupo que consiste en polipropilen glicol, un copolímero de etilen glicol-propilen glicol, polioles polioxietilados, alcoholes de polivinilo, polisacáridos, dextrano, éter de polivinilo, polímeros biodegradables, polímeros lipídicos, quitinas, ácido hialurónico, oligonucleótidos, y una combinación de los mismos.
- 20 **20.** El conjugado de la reivindicación 17, caracterizado porque F es una región Fc de IgG.
- 21.** Una formulación de insulina de acción prolongada con una duración y una estabilidad *in vivo* mejoradas, que comprende el conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20.
- 22.** Una formulación de insulina de acción prolongada para el tratamiento de la diabetes, caracterizada porque comprende el conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 20.