

REIVINDICACIONES

1. Una proteína de fusión, caracterizada porque comprende:

a) un agonista del receptor de insulina que tiene la fórmula general $Z_1-Z_2-Z_3$, en donde:

i) Z_1 es un análogo de la cadena B de insulina, que comprende la secuencia de aminoácidos:

$X_1X_2X_3QHLGSHLVEALX_4LVCGERGFX_5YX_6X_7X_8X_9$

en donde X_1 es F, Q o A; X_2 es V o G; X_3 es N, K, D, G, Q, A o E; X_4 es E, Y, Q, o H; X_5 es H o F; X_6 es G, T, S, H, V o está ausente; X_7 es G, E, P, K, D, S, H o está ausente; X_8 es G, E, K, P, Q, D, H o está ausente; X_9 es G, T, S, E, K, A o está ausente, siempre que el análogo de la cadena B de insulina incluya al menos una modificación de la secuencia de aminoácidos de la cadena B de una molécula de insulina humana en X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , o X_9 (SEC ID NO: 1);

ii) Z_2 es un primer enlazante de péptido que comprende 5 a 10 aminoácidos, en donde al menos 5 de los aminoácidos son residuos G; y

iii) Z_3 es un análogo de la cadena A de insulina que comprende la secuencia de aminoácidos:

$GIVEQCCTSX_1CSLX_2QLENYCX_3X_4$

en donde X_1 es T o I; X_2 es D, Y, Q o E; X_3 es G, N, S o A; y X_4 es cualquier aminoácido de origen natural, o está ausente, siempre que si X_3 es N, entonces X_4 debe ser un aminoácido diferente de G o N (SEC ID NO: 2);

- b) un segundo enlazante de péptido; y
- c) una región Fc de IgG humana;

en donde el residuo C-terminal del agonista del receptor de insulina se fusiona directamente al residuo N-terminal del segundo enlazante de péptido, y el residuo C-terminal del segundo enlazante de péptido se fusiona directamente al residuo N-terminal of la región Fc de IgG humana.

2. La proteína de fusión de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque:

el análogo de la cadena B de insulina incluye al menos una modificación de la secuencia de aminoácidos de la cadena B de insulina humana en X_4 o X_5 de SEC ID NO: 1; y

el análogo de la cadena A de insulina incluye al menos una modificación de la secuencia de aminoácidos de la cadena A de insulina humana en X_1 o X_2 de SEC ID NO: 2.

3. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada porque:

el análogo de la cadena B de insulina comprende la secuencia de SEC ID NO: 1, en donde: X_1 es F; X_2 es V; X_3 es N o D; X_4 es E; X_5 es H; y

el análogo de la cadena A de insulina comprende la secuencia de SEC ID NO: 2, en donde: X_1 es I o T; X_2 es D; X_3 es G; y X_4 está ausente.

4. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque el análogo de la cadena B de insulina comprende la secuencia de SEC ID NO: 1, en donde X_6 - X_9 son cada uno G.

5. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, caracterizada porque el primer enlazante de péptido comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

X_1GX_2GGGG

en donde X_1 es G o está ausente; y X_2 es G, S o está ausente (SEC ID NO: 3).

6. La proteína de fusión de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque X_1 y X_2 de SEC ID NO: 3 son G y S, respectivamente.

7. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizada porque el agonista del receptor de insulina tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGIVEQCCTSTCSLDQLENYCG

(SEC ID NO: 5).

8. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizada porque

el segundo enlazante de péptido es un péptido que tiene entre 10 y 25 aminoácidos, en donde al menos 50% de los aminoácidos son residuos G.

9. La proteína de fusión de conformidad con
5 cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizada porque el segundo enlazante de péptido comprende un péptido que tiene la secuencia $[GGGGX]_n$ en donde X es Q, E o S; y en donde n es 2-5.

10. La proteína de fusión de conformidad con
10 cualquiera de las reivindicaciones 1-9, caracterizada porque el segundo enlazante de péptido comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

$GGGGX_1GGGGX_2GGGGX_3GGGGX_4X_5X_6$

X_1 es Q o E

15 X_2 es Q o E

X_3 es Q o E

X_4 es G, E, Q o está ausente

X_5 es G o está ausente; y

X_6 es G o está ausente

20 (SEC ID NO: 6).

11. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizada porque el segundo enlazante de péptido tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

25 GGGGQGGGGQGGGGQGGGGG (SEC ID NO: 7).

12. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizada porque la región Fc de IgG humana es una región Fc de una IgG1, IgG2 o IgG4.

5 13. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizada porque la región Fc de IgG humana comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEC ID NO: 8, SEC ID NO: 9 y SEC ID NO: 10.

10 14. Una proteína de fusión, caracterizada porque tiene la secuencia de aminoácidos de SEC ID NO: 12.

15 15. Un homodímero de dos proteínas de fusión, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

16 16. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende ya sea una proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o un homodímero de conformidad con la reivindicación 15, y al menos un excipiente.

20 17. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque la composición comprende adicionalmente uno o más agentes amortiguadores, uno o más tensioactivos, y uno o más agentes de isotonicidad.

25 18. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 16, caracterizada porque comprende adicionalmente citrato, ácido cítrico, polisorbato 80, y manitol.

19. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-18, caracterizada porque el pH varía desde aproximadamente 5.5 a aproximadamente 8.0.

20. La composición farmacéutica de conformidad con
5 cualquiera de las reivindicaciones 16-19, caracterizada porque el pH varía desde aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.75.

21. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 16-20, caracterizada porque adicionalmente comprende un ingrediente activo adicional.

10 22. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque el ingrediente activo adicional es una terapia basada en la incretina.

23. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque la terapia basada en
15 la incretina es un agonista de GLP-1R.

24. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada porque el agonista de GLP-1R es dulaglutida.

25. Una composición farmacéutica, caracterizada
20 porque comprende un homodímero de conformidad con la reivindicación 15 y dulaglutida.

26. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada para uso en terapia.

25 27. La proteína de fusión de conformidad con

cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada para uso en el tratamiento de diabetes mellitus.

28. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada para uso
5 en la combinación simultánea, separada o secuencial con un ingrediente activo adicional.

29. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizada para uso en la combinación simultánea, separada o secuencial con
10 dulaglutida.

30. El homodímero de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado para uso en la combinación simultánea, separada o secuencial con dulaglutida.

31. Un polinucleótido, caracterizado porque codifica
15 la proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14.

20

25