

5

REIVINDICACIONES

1. Un análogo de insulina, el cual 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:

10

[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)

[Fórmula 2]

15

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, en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es ácido glutámico o asparagina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina.

20

2. Un polinucleótido que codifica el análogo de insulina según la reivindicación 1.

3. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la reivindicación 2.

25

4. Una célula hospedante transformada con el vector de expresión de la reivindicación 3.

5. Un conjugado, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prolongar la vida media a un análogo de insulina; en donde 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 (con la condición de que el péptido en el que la cadena A coincide con la SEQ ID NO: 39 mientras que la cadena B también coincide con la SEQ ID NO: 40 está excluido); y

35

el material biocompatible es seleccionado del grupo que consiste en polietilén 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:

5 [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,

10 Xaa2 es isoleucina o alanina,

Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y

Xaa4 es tirosina o alanina; y

[Fórmula 2]

15 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,

Xaa6 es glicina o alanina,

20 Xaa7 es fenilalanina o alanina, y

Xaa8 es fenilalanina o alanina.

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

25 (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;

30 (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, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es fenilalanina;

35 (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;

(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 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
- (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.
7. El conjugado de la reivindicación 5, caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos el uno al otro mediante un enlace peptídico.
8. El conjugado de la reivindicación 5, caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos mediante un ligando 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.
9. El conjugado de la reivindicación 5 caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos mediante un ligando 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-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.

10. El conjugado de la reivindicación 9, caracterizado porque el material de unión a FcRn es un polipéptido que comprende una región de Fc de inmunoglobulina.
- 5
11. El conjugado de la reivindicación 9, 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 12. Un método para preparar el conjugado de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende:
- a) proporcionar (i) un análogo de insulina, 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
- 15 albúmina, un polímero de unidades de repetición de una secuencia 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
- 20 b) unir el análogo de insulina a un material biocompatible;
- en donde 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 (con la condición de que el péptido en el que la cadena A coincide con la SEQ ID
- 25 NO: 39 mientras que la cadena B también coincide con la SEQ ID NO: 40 está excluido);
- [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)
- 30 en donde:
- Xaa1 es glicina o alanina,
- Xaa2 es isoleucina o alanina,
- Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y
- Xaa4 es tirosina o alanina; y
- 35
- [Fórmula 2]
- 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,

Xaa6 es glicina o alanina,

Xaa7 es fenilalanina o alanina, y

5 Xaa8 es fenilalanina o alanina.

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

[Fórmula Química 1]

X-L-F;

10 en donde X es el análogo de insulina que 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 (con la condición de que el péptido en el que la cadena A coincide con la SEQ ID NO: 39 mientras que la cadena B también coincide con la SEQ ID NO: 40 está excluido),

15 L es un ligando seleccionado del grupo que consiste en polietilen glicol, polipropilen glicol, copolímero de etilen glicol-propilen glicol, poliol polioxietilado, alcoholes de polivinilo, polisacáridos, dextrano, éter de polivinilo, polímeros biodegradables, polímeros lipídicos, quitinas, ácido hialurónico, oligonucleótidos, y una combinación de los mismos, y

20 F es un material capaz de aumentar la vida media *in vivo* de un análogo de insulina, en donde el material es un material de unión a FcRn;

[Fórmula 1]

25 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,

Xaa2 es isoleucina o alanina,

Xaa3 es tirosina, ácido glutámico o asparagina, y

30 Xaa4 es tirosina o alanina; y

[Fórmula 2]

35 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,

Xaa6 es glicina o alanina,

Xaa7 es fenilalanina o alanina, y

Xaa8 es fenilalanina o alanina.

- 5 **14.** El conjugado de la reivindicación 13, 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.
- 10 **15.** El conjugado de la reivindicación 13, caracterizado porque F es una región Fc de IgG.
- 10 **16.** 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 13 a 15.