

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de forma)

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 SEQ ID NO: 1:

$X_1X_2X_3QHLGSHLVEALX_4LVCGERGFX_5YX_6X_7X_8X_9$

en donde X_1 es F; X_2 es V; X_3 es N o D; X_4 es E; X_5 es H; 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 (SEQ ID NO: 1);

ii) Z_2 es un primer enlazante de péptido que 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 (SEQ ID NO: 3);
y

iii) Z_3 es un análogo de la cadena A de insulina que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 2:

$GIVEQCCTSX_1CSLX_2QLENYCX_3X_4$

en donde X_1 es I o T; X_2 es D; X_3 es G; y X_4 está ausente;

b) un segundo enlazante de péptido que comprende la secuencia $[GGGGX]_n$ en donde X es Q, E o S y donde n es 2-5; 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 X₄ o X₅ de SEQ 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 X₁ o X₂ de SEQ ID NO: 2.
3. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 o 2, en donde el análogo de la cadena B de insulina comprende la secuencia de SEQ ID NO: 1, en donde X₆ a X₉ son cada uno G.
4. La proteína de fusión de conformidad con la Reivindicación 3, caracterizada porque X₁ y X₂ de SEQ ID NO: 3 son G y S, respectivamente.
5. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-4, caracterizada porque el agonista del receptor de insulina tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:
FVNQHLCGSHLVEALELVCGERGFHYGGGGGGSGGGGGGIVEQCCTSTCSLDQLENYCG
(SEQ ID NO: 5).
6. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-5, 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.
7. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-6,

caracterizada porque el segundo enlazante de péptido comprende la siguiente secuencia de aminoácidos:

GGGGX₁GGGGX₂GGGGX₃GGGGX₄X₅X₆

X₁ es Q o E;

X₂ es Q o E;

X₃ es Q o E;

X₄ es G, E, Q o está ausente;

X₅ es G o está ausente; y

X₆ es G o está ausente

(SEQ ID NO: 6).

8. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-7, caracterizada porque el segundo enlazante de péptido tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

GGGGQGGGGQGGGGQGGGGG (SEQ ID NO: 7).

9. La proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-8, caracterizada porque la región Fc de IgG humana es una región Fc de una IgG1, IgG2 o IgG4.

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

11. Una proteína de fusión, caracterizada porque tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12.

12. Un homodímero de dos proteínas de fusión, de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-11.

13. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende ya sea una proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-11 o un homodímero de conformidad con la Reivindicación 12, y al menos un excipiente.
14. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 13, caracterizada porque la composición comprende adicionalmente uno o más agentes amortiguadores, uno o más tensioactivos, y uno o más agentes de isotonicidad.
15. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 13, caracterizada porque comprende adicionalmente citrato, ácido cítrico, polisorbato 80, y manitol.
16. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 13-15, caracterizada porque el pH varía desde aproximadamente 5.5 a aproximadamente 8.0.
17. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 13-16, caracterizada porque el pH varía desde aproximadamente 6.0 a aproximadamente 6.75.
18. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 13-17, caracterizada porque adicionalmente comprende un ingrediente activo adicional.
19. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 18, caracterizada porque el ingrediente activo adicional es una terapia basada en la incretina.
20. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 19, caracterizada porque la terapia basada en la incretina es un agonista de GLP-1R.
21. La composición farmacéutica de conformidad con la Reivindicación 20, caracterizada

porque el agonista de GLP-1R es dulaglutida.

22. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un homodímero de conformidad con la Reivindicación 12 y dulaglutida.

23. Un polinucleótido, caracterizado porque codifica la proteína de fusión de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1-11.
