

**REIVINDICACIONES**

1. Un conjugado, caracterizado porque se une un material biocompatible capaz de prolongar la vida media a un análogo de insulina;

5 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;

y

10 el material biocompatible es un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, o un material de unión a FcRn:

[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)

15 [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:

- 20 (i) 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;
- 25 (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o
- (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.

30

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

35

**3.** El conjugado de la reivindicación 1, caracterizada porque el análogo de insulina y el material biocompatible están unidos el uno al otro mediante un enlace peptídico.

5           **4.** El conjugado de la reivindicación 1, 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.

10

**5.** El conjugado de la reivindicación 1 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  
15           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.

20

**6.** El conjugado de la reivindicación 1 o 5, caracterizado porque el material de unión a FcRn es un polipéptido que comprende una región de Fc de inmunoglobulina.

25

**7.** El conjugado de la reivindicación 5, 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.

**8.** Un método para preparar el conjugado de acuerdo con la  
30           reivindicación 1, que comprende:

- a) proporcionar (i) un análogo de insulina, y (ii) un material biocompatible seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, y un material de unión a FcRn; y
- 35           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:

[Fórmula 1]

5 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]

10 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:

- 15 (i) 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;
- (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o
- 20 (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina, Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.

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

[Fórmula Química 1]

25 X-L-F;

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,

30 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

35 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]

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]

5 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:

- 10 (i) 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;
- (ii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es  
tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina,  
Xaa6 es glicina, Xaa7 es alanina y Xaa8 es fenilalanina; o
- 15 (iii) en la Fórmula 1, Xaa1 es glicina, Xaa2 es isoleucina, Xaa3 es  
tirosina y Xaa4 es tirosina; y en la Fórmula 2, Xaa5 es glicina,  
Xaa6 es glicina, Xaa7 es fenilalanina y Xaa8 es alanina.

20 **10.** El conjugado de la reivindicación 9, 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.

**11.** El conjugado de la reivindicación 9, caracterizado porque F es una  
región Fc de IgG.

25

**12.** Una formulación de insulina de acción prolongada que comprende  
el conjugado según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11.