

**DÍMEROS DE INSULINA Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS COMO AGONISTAS
PARCIALES DEL RECEPTOR DE INSULINA**

RESUMEN

La presente invención proporciona compuestos que comprenden dos moléculas de insulina unidas covalentemente para formar un dímero de moléculas de insulina que puede activar el receptor de insulina con potencia tipo insulina normal pero con actividad máxima reducida. Estos compuestos son agonistas parciales del receptor de insulina (IPRA): se comportan como otros análogos de insulina para disminuir la concentración de glucosa de forma eficaz pero con riesgo inferior de hipoglucemia.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re.: Expediente No. NC2017/0004976

Solicitud de Patente de Invención titulada: “DÍMEROS DE INSULINA Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS COMO AGONISTAS PARCIALES DEL RECEPTOR DE INSULINA”

Solicitante: MERCK SHARP & DOHME CORP.

Nuestra Ref.: P2017/000080

RESPUESTA AL OFICIO No. 10865, NOTIFICADO EL 28 DE JULIO DE 2017
(EXAMEN DE FORMA)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo de prórroga previsto en el artículo 39 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la solicitud. Así entonces, en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto se realizan las siguientes modificaciones:

- se eliminan las Reivindicaciones 7 a 10, 21 a 73, 75 a 81 y 85 a 93;
- las nuevas Reivindicaciones 1 a 20 corresponden a las antiguas Reivindicaciones 1 a 6, 11 a 20, 74, 82 a 84, respectivamente;
- la nueva Reivindicación 7 ahora incluye el alcance de las antiguas Reivindicaciones 21, 31, 41 y 49;
- la nueva Reivindicación 18 ahora incluye el alcance de las antiguas Reivindicaciones 85, 88 y 91;

- se agrega la nueva Reivindicación 21 la cual tiene soporte en la Página 111 Líneas 20 a 22 del Capítulo Descriptivo.

Valga anotar que la modificación efectuada al Capítulo Reivindicatorio cumple a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que ésta de ninguna manera implica una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud original.

2. a- El Examinador señala que de acuerdo a la tasa pagada por el solicitante el examen de patentabilidad se realizará únicamente sobre las 10 primeras reivindicaciones.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto que comprende 21 reivindicaciones en total. Por consiguiente, se adjunta el recibo de pago 11 reivindicaciones adicionales. De esta manera, solicito respetuosamente que todas las reivindicaciones sean tenidas en cuenta por la SIC al momento de realizar el examen de fondo de la presente solicitud.

3. a- El Examinador eleva las siguientes objeciones acerca de la presente solicitud:

- el Título de la presente solicitud debe mencionar los dímeros que comprenden las cadenas A y B de la invención;
- el Resumen no divulga de manera completa el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

b- i) En primer lugar, sea esta la oportunidad de manifestar respetuosamente que cualquier requerimiento relacionado con los requerimientos sustantivos, tales como la patentabilidad del Capítulo Reivindicatorio en la etapa del examen de forma (Art. 38 D486) es irregular, pues dicho examen de forma solamente pretende la verificación de requerimientos específicos, valga la redundancia, **formales** listados en los Artículos 26 y 27 de la Decisión 486, y no un análisis de fondo de la solicitud que se debe realizar en virtud del Artículo 45 (por ejemplo, análisis de la claridad, soporte o unidad de invención).

Es decir, en relación con la evaluación de requisitos de forma, la Decisión 486 sólo se refiere al cumplimiento de las disposiciones de los Artículos 26 y 27, tal como que el

Examinador verifique que la solicitud **contenga** una o más reivindicaciones, **independientemente** del contenido técnico o extensión de las mismas, un título, el petitorio, cesiones, poderes, entre otros.

Lo anterior se encuentra claramente establecido en el Manual Andino de Patentes (MAP), en donde establece con respecto al Examen de Forma de las reivindicaciones que “*En esta etapa del examen, de igual manera que para la descripción, **no se analizan la claridad ni concisión de las reivindicaciones**. Basta con que el examinador de forma reconozca algo que parezca un capítulo reivindicatorio, estos requisitos se vuelven importantes en el momento de entrar a analizar la solicitud en el examen de fondo ya que mediante ellas se medirá la extensión de la patente*”¹ (énfasis fuera de texto). De hecho, el MAP establece respecto al Examen de Forma que dicho examen consiste en la verificación de: Petitorio, Descripción, Reivindicaciones, Dibujos, Resumen, Poderes (si fuere el caso), Copia del contrato de acceso o de uso de conocimiento tradicionales (si fuere el caso), Certificado de depósito del material biológico (si fuere el caso), Documento de cesión de derechos del inventor al solicitante e Idioma.²

Por lo tanto, si bien, con el fin de facilitar el trámite proporciono **voluntariamente** un Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto al presente memorial, considero que las objeciones elevadas por el Examinador respecto a la claridad y la patentabilidad de las reivindicaciones en esta etapa del trámite son injustificados y se extralimitan según las disposiciones legales aplicables pues la claridad y patentabilidad, de las reivindicaciones **no deben** ser estudiadas durante el examen de forma y no le corresponde al solicitante pronunciarse sobre ello en esta etapa del trámite.

De hecho, vale la pena resaltar que el Solicitante **no ha pedido** formalmente que la SIC examine si la invención es patentable, tal como lo establece el Artículo 44 de la Decisión 486, el cual señala que “*Dentro del plazo de seis meses contados desde la publicación de la solicitud, independientemente que se hubieren presentado oposiciones, **el solicitante deberá pedir que se examine si la invención es patentable**. Los Países Miembros podrán cobrar una tasa para la realización de este examen. Si transcurriera dicho plazo sin que el solicitante hubiera pedido que se realice el examen, la solicitud caerá en abandono*” (énfasis fuera del texto).

¹ Manual Andino de Patentes. Sección 5.3.

² Ibíd. Sección 5, subsecciones 5.1 a 5.10, p. 25 a 28

En este sentido, dado que la solicitud no ha sido publicada y el solicitante **tampoco** ha solicitado que se realice el examen de patentabilidad, ni mucho menos se ha pagado la tasa para realizar dicho examen, respetuosamente considero que el Solicitante no debe pronunciarse sobre aspectos relacionados con la claridad ni patentabilidad de las reivindicaciones en respuesta al presente examen de forma, y por el contrario, sólo está en la obligación de responder a aquellas objeciones enmarcadas bajo los Artículos 26, 27 y 38 de la Decisión 486.

ii) Sin embargo y sin perjuicio de lo anterior, solo con ánimo de facilitar el trámite, me permito modificar el título de la presente solicitud como sigue:

“DÍMEROS DE INSULINA Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS COMO AGONISTAS
PARCIALES DEL RECEPTOR DE INSULINA”

iii) Ahora bien, en respuesta al requerimiento del Examinador acerca del resumen, me permito anexar al presente memorial un resumen modificado en el cual ahora se mencionan el objeto de la invención y sus elementos característicos, por lo cual considero superada la objeción del Examinador en cuanto a este respecto.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de forma han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de forma y proceda con la publicación de la solicitud de acuerdo con el Artículo 40 de la Decisión 486.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago por 11 Reivindicaciones adicionales
- Resumen Modificado

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Examen de Forma)

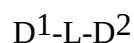
1. Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende:
un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;
en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B; y
en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B está unido covalentemente a un sustituyente,
con la condición de que el resto de unión no incluya un enlace disulfuro.
2. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 1, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina son iguales o en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina son diferentes.
3. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 1, en el que los agonistas parciales del receptor de insulina comprenden un resto de unión unido covalentemente el primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y el segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina mediante el grupo amino épsilon de un residuo de lisina en o cerca del extremo carboxi terminal de sus respectivos polipéptidos de cadena B.
4. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 1, en el que el sustituyente comprende una fórmula general $RC(O)-$, donde R puede ser $R'CH_2$, $R'NH$, $R'O$

y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un sacárido.

5. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 1, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en acetilo, fenilacetilo, carbamoilo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, *N*-dimetilo, y alcóxicarbonilo.

6. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 1, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende una primera y segunda insulinas o análogos de insulina, que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en insulina humana nativa, insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina, e insulina glargina.

7. Un agonista parcial del receptor de insulina que comprende la fórmula



en la que D^1 y D^2 son cada uno independientemente un polipéptido de insulina o análogo de insulina,

en la que cada polipéptido de insulina es un heterodímero que comprende un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;

L es un resto de unión en el que un extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del grupo carboxilo de D^1 y el otro extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del extremo carboxilo de D^2 con la condición de que L no incluya un enlace disulfuro; y

en el que el primero y segundo polipéptidos de insulina o análogo de insulina incluyen un sustituyente unido al extremo amino terminal del polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B; o

un agonista parcial del receptor de insulina que comprende:

un primer heterodímero de insulina o análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y

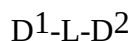
un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;

en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B; y

opcionalmente en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B del primer polipéptido de insulina o segundo polipéptido de insulina está unido covalentemente a un sustituyente,

con la condición de que (1) el resto de unión no incluya un enlace disulfuro y (2) cuando el extremo amino terminal del polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B no incluye un sustituyente entonces el resto de unión no es un resto oxalilo (C2), un resto suberoilo (C8), o un resto dodecanodioilo (C12); o

agonista parcial del receptor de insulina que comprende la fórmula



en la que D^1 y D^2 son cada uno independientemente un polipéptido de insulina o análogo de insulina, en la que cada polipéptido de insulina es un heterodímero que comprende un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;

L es un resto de unión en el que un extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del grupo carboxilo de D^1 y el otro extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del extremo carboxilo de D^2 con la condición de que L no incluya un enlace disulfuro; y

opcionalmente, en la que al menos uno de D^1 o D^2 incluye un sustituyente unido al extremo amino terminal del polipéptido de cadena A o el polipéptido de cadena B de D^1 o D^2 ;

con la condición de que (1) el resto de unión no incluya un enlace disulfuro y (2) cuando la insulina o análogo de insulina no sea insulina o análogo de insulina de un humano y el extremo amino terminal del polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B no

incluye un sustituyente entonces el resto de unión no es un resto oxalilo (C2), un resto suberoílo (C8), o un resto dodecanodioílo (C12); o

un dímero de análogo de insulina que comprende:

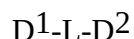
un primer heterodímero de análogo de insulina y un segundo heterodímero de insulina o análogo de insulina incluyendo cada heterodímero un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B, en el que el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B están unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;

en el que el primero y segundo heterodímeros de insulina o análogo de insulina están unidos covalentemente juntos a través de un resto de unión que conecta la cadena lateral de un aminoácido en o cerca del extremo carboxi terminal de los dos polipéptidos respectivos de cadena B;

en el que el análogo de insulina se selecciona entre insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina e insulina glargina; y

opcionalmente en el que el extremo amino terminal de al menos uno de los polipéptidos de cadena A y los polipéptidos de cadena B del primer polipéptido de insulina o segundo polipéptido de insulina está unido covalentemente a un sustituyente, con la condición de que el resto de unión no incluya un enlace disulfuro; o

un dímero de análogo de insulina que comprende la fórmula



en la que D^1 y D^2 son cada uno independientemente un polipéptido de insulina o análogo de insulina, en la que cada polipéptido de insulina es un heterodímero que comprende un polipéptido de cadena A y un polipéptido de cadena B unidos juntos a través de enlaces disulfuro intercatenarios;

L es un resto de unión en el que un extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del grupo carboxilo de D^1 y el otro extremo del resto de unión está unido a un residuo de aminoácido en o cerca del extremo carboxilo de D^2 con la condición de que L no incluya un enlace disulfuro;

en el que el análogo de insulina se selecciona entre insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina e insulina glargina; y

opcionalmente, en la que al menos uno de D¹ o D² incluye un sustituyente unido al extremo amino terminal del polipéptido de cadena A o el polipéptido de cadena B de D¹ o D²;

con la condición de que el resto de unión no incluya un enlace disulfuro.

8. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 7, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un D¹ y D² que son iguales o D¹ y D² que son diferentes.

9. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 7, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un resto de unión que une covalentemente D¹ y D² mediante el grupo amino épsilon de un residuo de lisina en o cerca del extremo carboxi terminal de D¹ y D².

10. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 7, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente que tiene una fórmula general RC(O)-, en la que R puede ser R'CH₂, R'NH, R'O y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, polietilenglicol (PEG) y un sacárido.

11. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 7, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en acetilo, fenilacetilo, carbamoilo, *N*-alquil carbamoilo, isobutilo, metoxiacetilo, glicina, aminoetilglucosa (AEG), AEG-C6, PEG1, PEG2, *N*-dimetilo, y alcoxycarbonilo.

12. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 7, en el que el agonista parcial del receptor de insulina comprende un D¹ y D² que están independientemente seleccionados del grupo que consiste en insulina humana nativa, insulina lispro, insulina aspart, desB30 insulina, e insulina glargina.

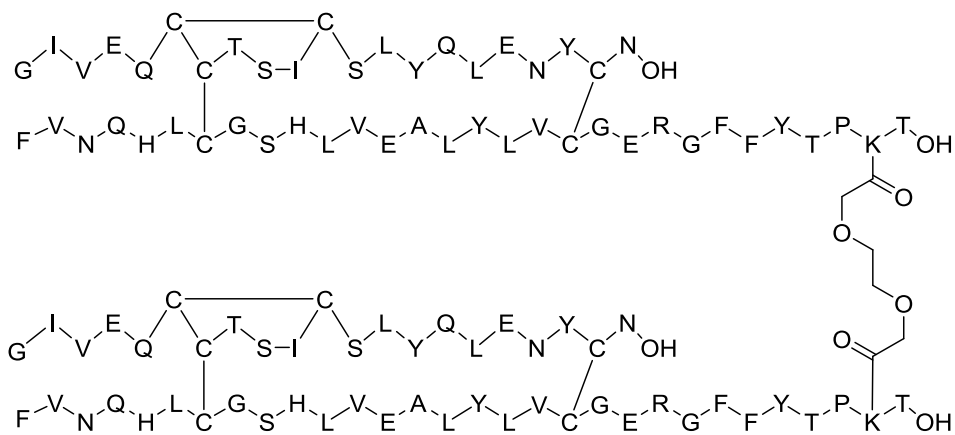
13. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 7, en el que cada polipéptido de cadena A comprende independientemente la secuencia de aminoácidos $GX_2X_3EQCCX_8SICSLYQLX_{17}NX_{19}CX_{23}$ (SEQ ID NO: 3) y cada polipéptido de cadena B comprende independientemente la secuencia de aminoácidos $X_{25}LCGX_{29}X_{30}LVEALYLVCGERGFX_{27}YTX_{31}X_{32}$ (SEQ ID NO: 4) o $X_{22}VNQX_{25}X_{26}CGX_{29}X_{30}LVEALYLVCGERGFX_{27}YTX_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}$ (SEQ ID NO: 5) en la que X_2 es isoleucina o treonina; X_3 es valina, glicina, o leucina; X_8 es treonina o histidina; X_{17} es ácido glutámico o glutamina; X_{19} es tirosina, 4-metoxi-fenilalanina, alanina, o 4-amino fenilalanina; X_{23} es asparagina o glicina; X_{22} es fenilalanina y desamino-fenilalanina; X_{25} es histidina o treonina; X_{26} es leucina o glicina; X_{27} es fenilalanina o ácido aspártico; X_{29} es alanina, glicina, o serina; X_{30} es histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido homocisteico, o ácido cisteico; X_{31} es ácido aspártico, prolina, o lisina; X_{32} es lisina o prolina; X_{33} es treonina, alanina, o está ausente; X_{34} es arginina o está ausente; y X_{35} es arginina o está ausente; con la condición de que al menos uno de X_{31} o X_{32} sea lisina.

14. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 7, en el que el resto de unión comprende una cadena de hidrocarburo C1-C20 bivalente, lineal o ramificada, saturada o insaturada opcionalmente sustituida en la que una o más unidades de metileno están remplazadas opcional e independientemente por -O-, -S-, -N(R)-, -C(O)-, C(O)O-, OC(O)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R)SO₂-, SO₂N(R)-, un grupo heterocíclico, un grupo arilo, o un grupo heteroarilo, en el que cada aparición de R comprende independientemente hidrógeno, un grupo protector adecuado, un resto acilo, resto arilalquilo, resto alifático, resto arilo, resto heteroarilo, o resto heteroalifático y poli(etilenglicol) (PEG).

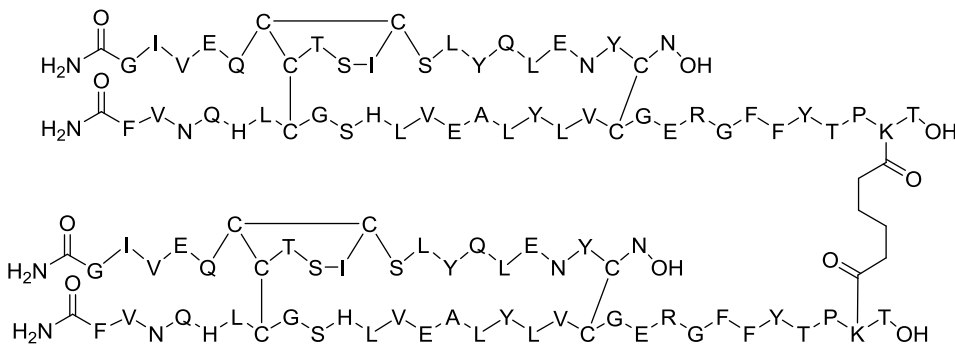
15. El agonista parcial del receptor de insulina de la Reivindicación 7, en el que el resto de unión comprende un alquildioílo, -C(O)(CH₂)_nC(O)-, en el que n = 0-4, un resto acilo, -C(O)RC(O)-, en el que R es cadena de alquilo, cadena de poli(etilenglicol) (PEG), cadena que contiene amida, cadena que contiene triazol(es), resto que contiene ciclooctino, una cadena de acilo sustituida, o una cadena de poli(etilenglicol) (PEG).

16. Una composición que comprende el agonista parcial del receptor de insulina de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

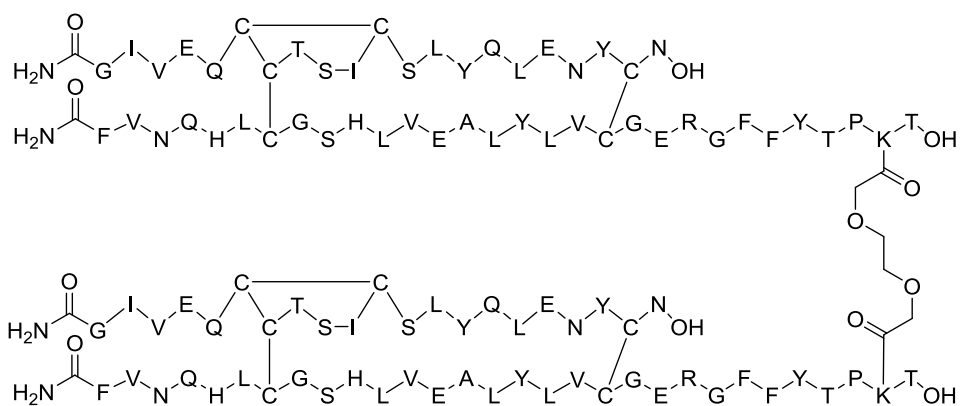
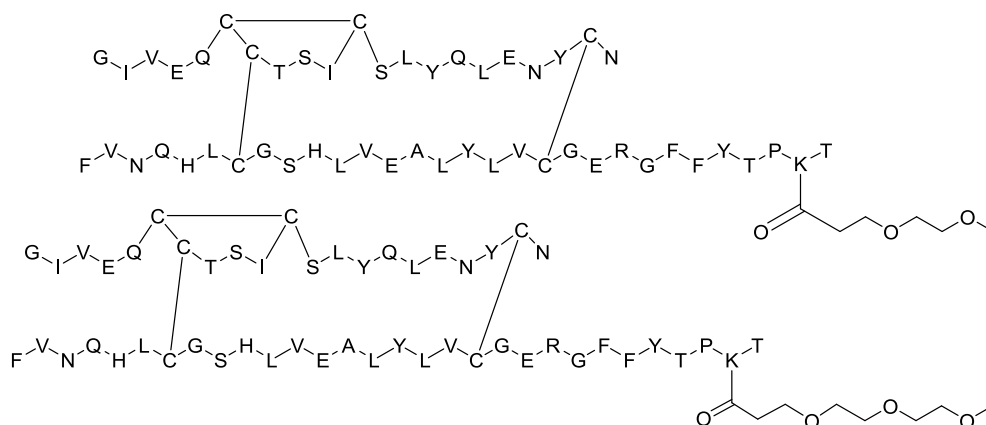
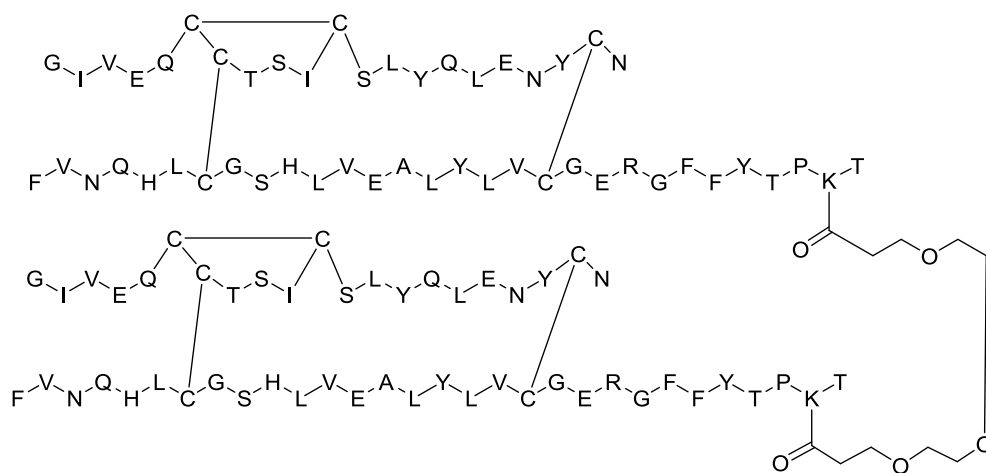
17. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



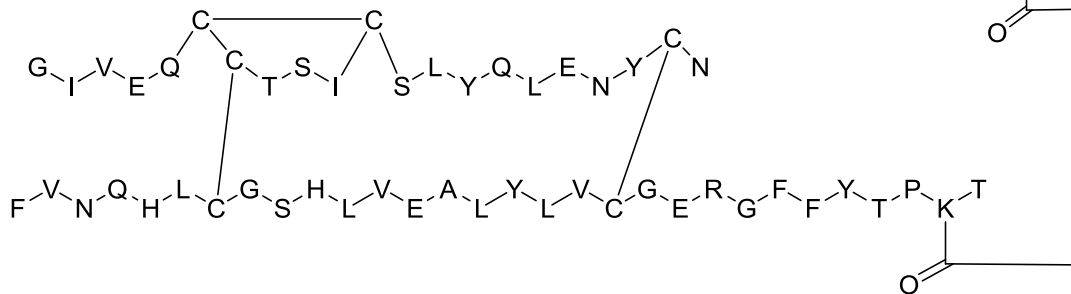
Dímero 1;



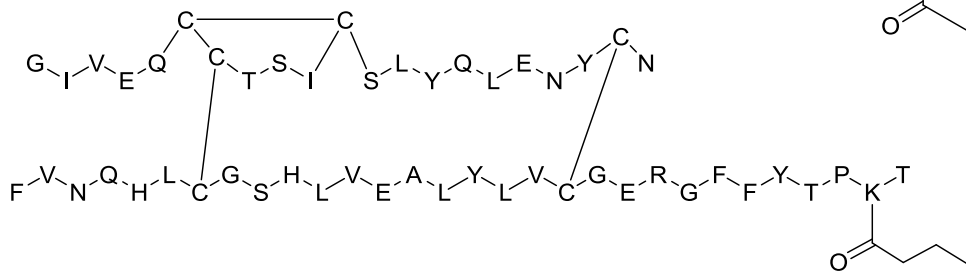
Dímero 2;

**Dímero 3;****Dímero 4;****Dímero 5;**



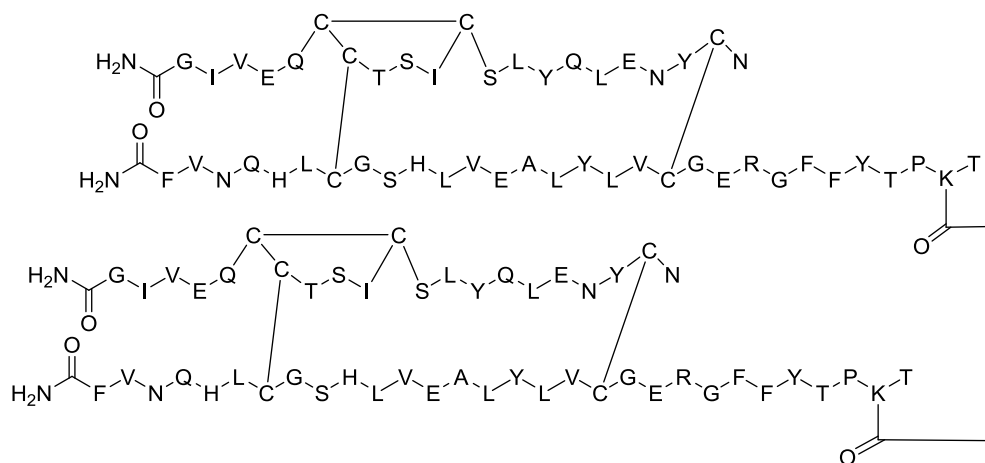
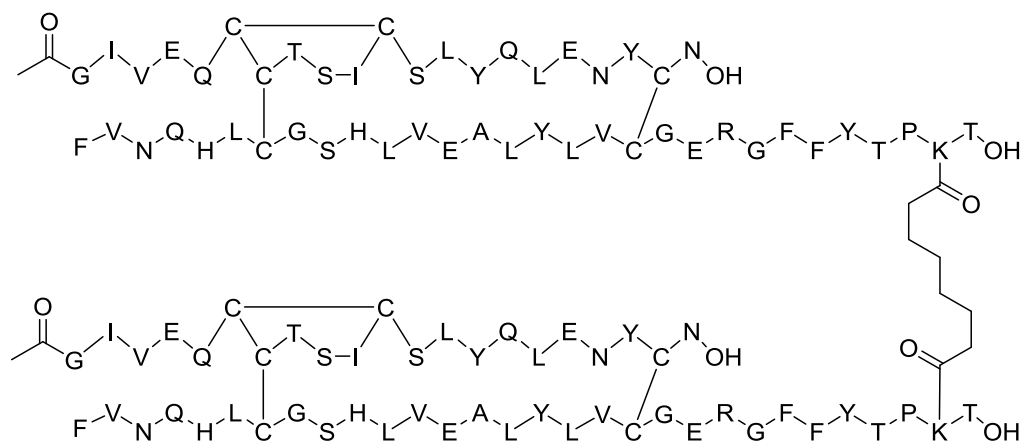
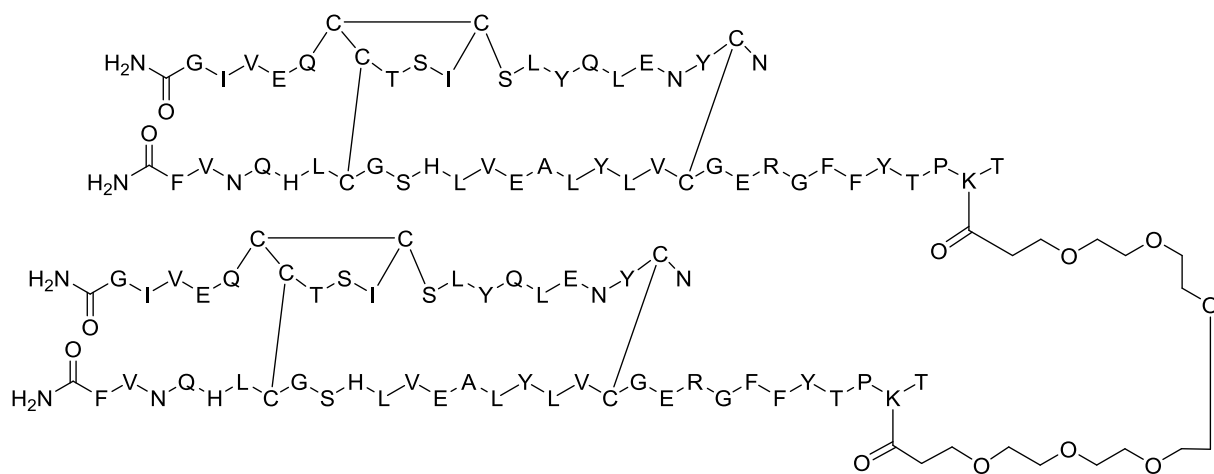


Dímero 8;

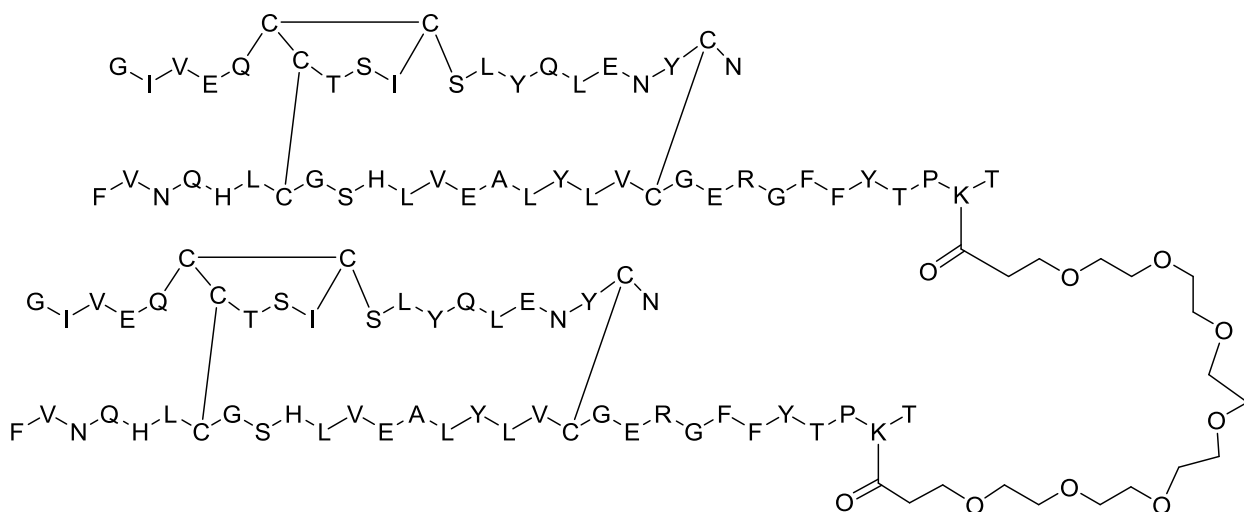


Dímero 9;

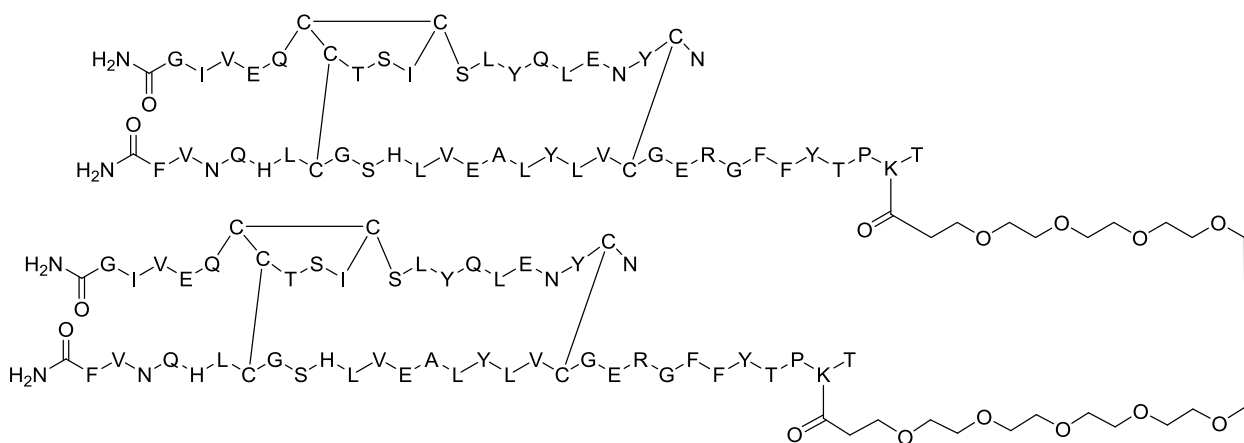


**Dímero 12;****Dímero 13;**

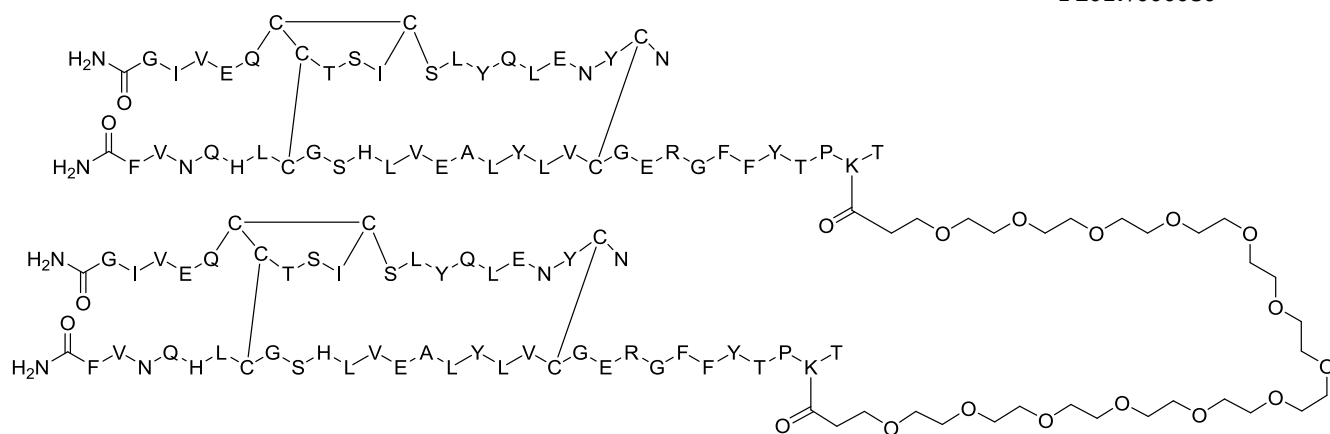
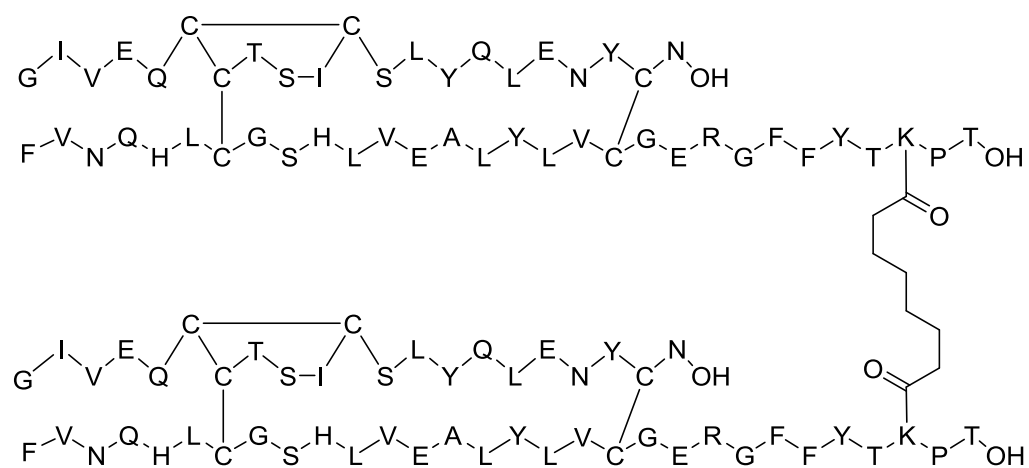
Dímero 14;

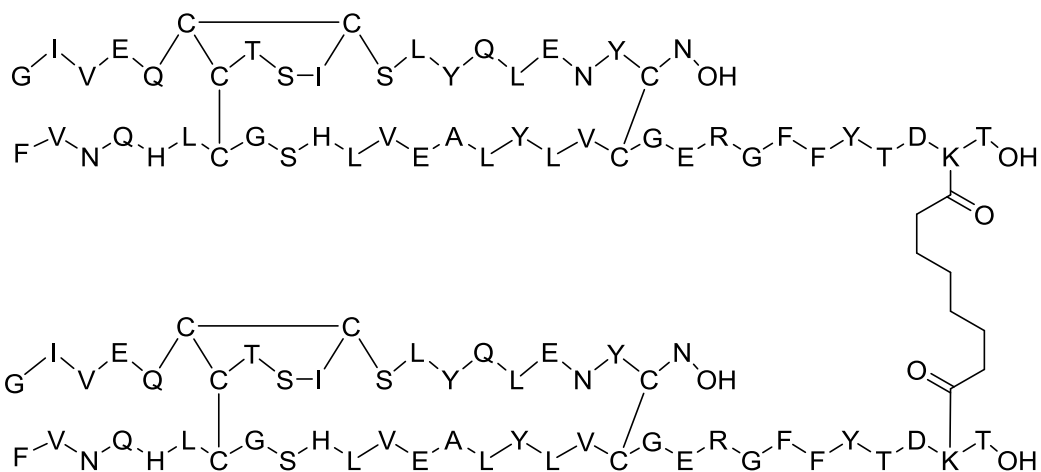
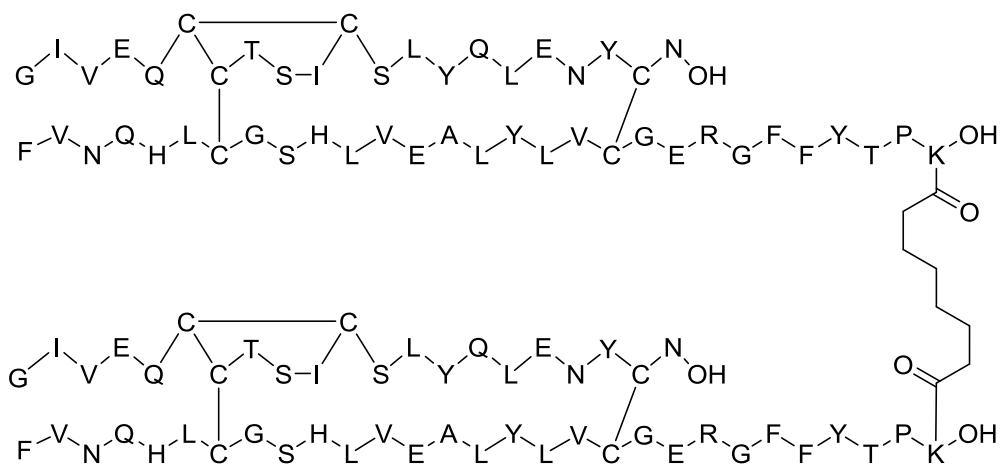
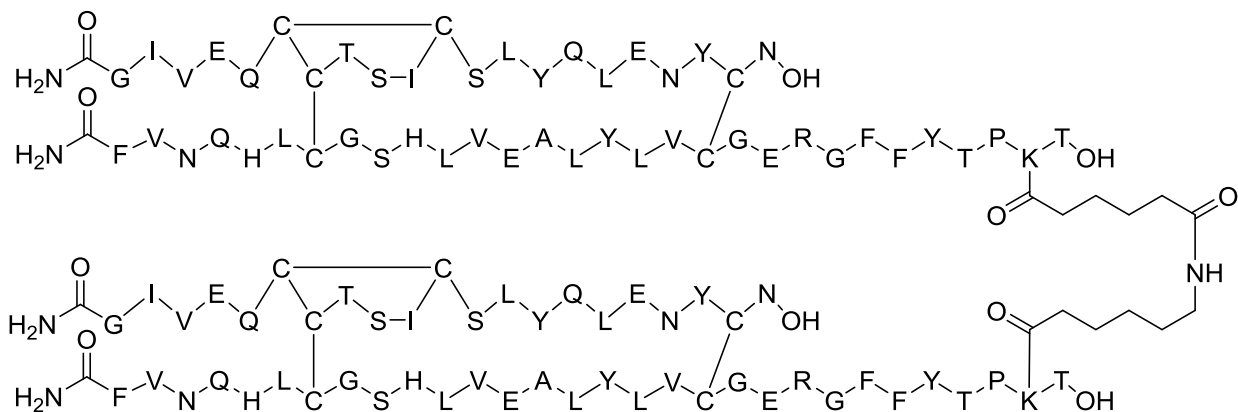


Dímero 15;

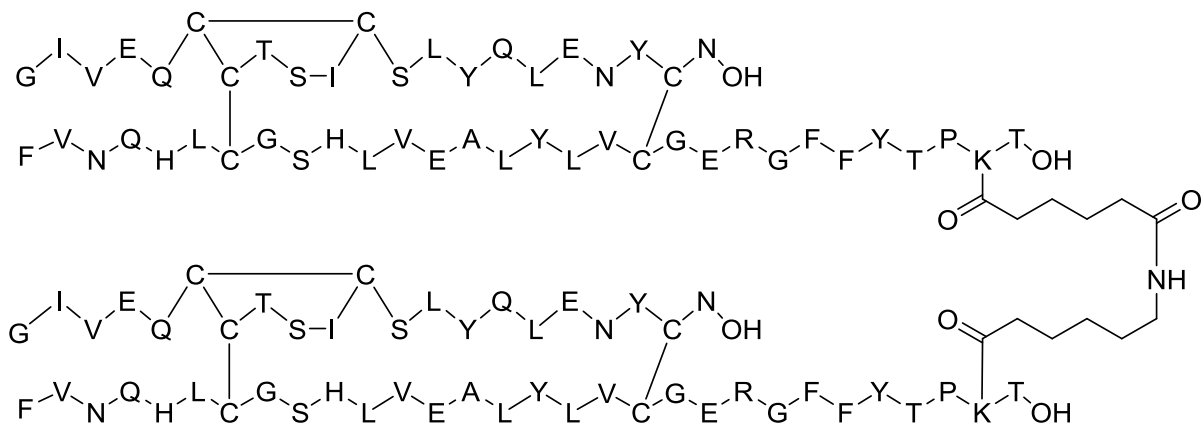


Dímero 16;

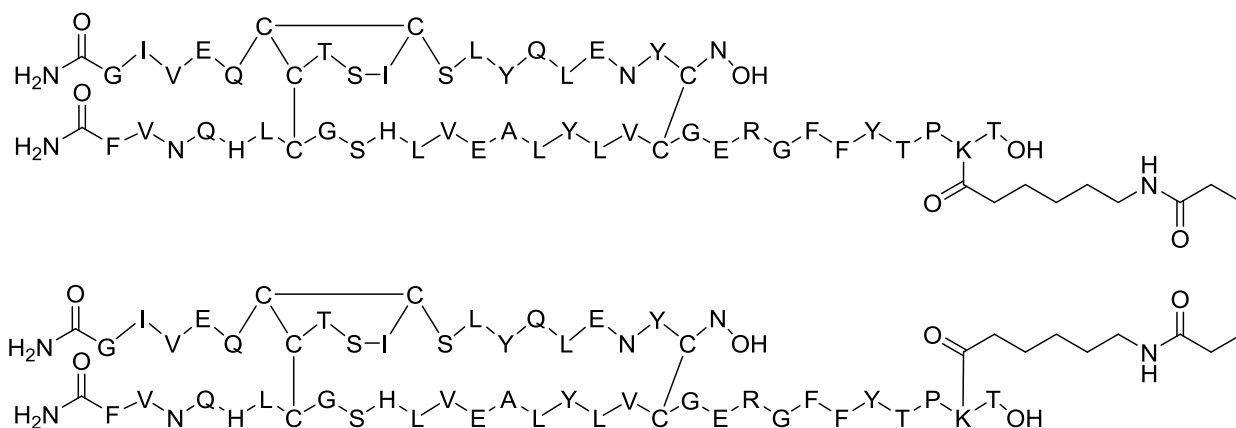
**Dímero 17;****Dímero 18;**

**Dímero 19;****Dímero 20;**

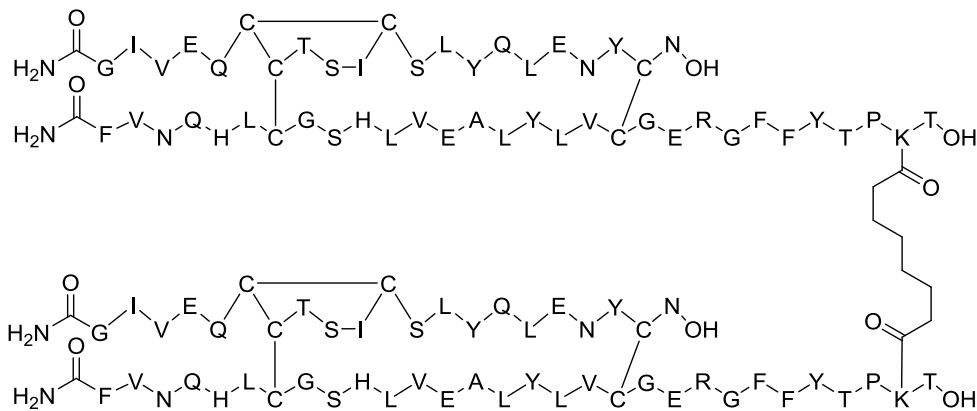
Dímero 21;



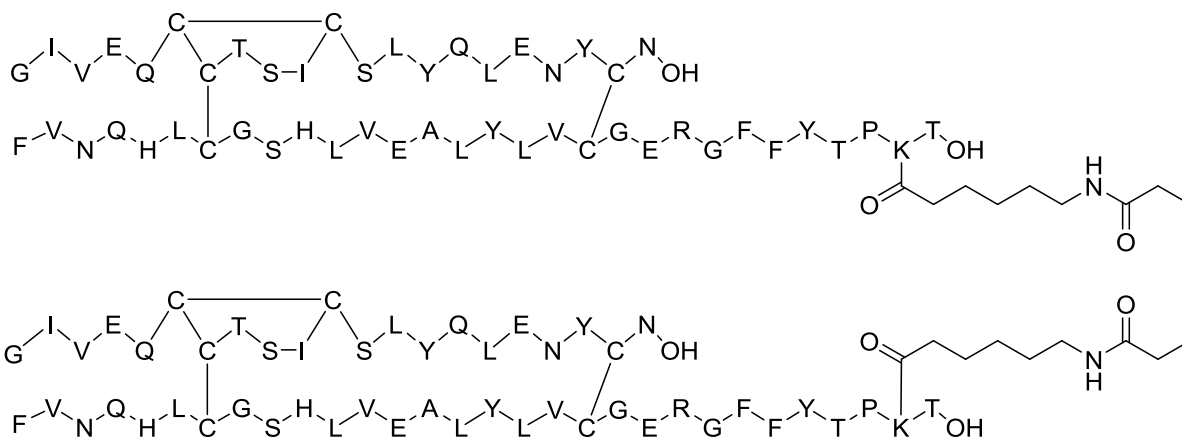
Dímero 22;



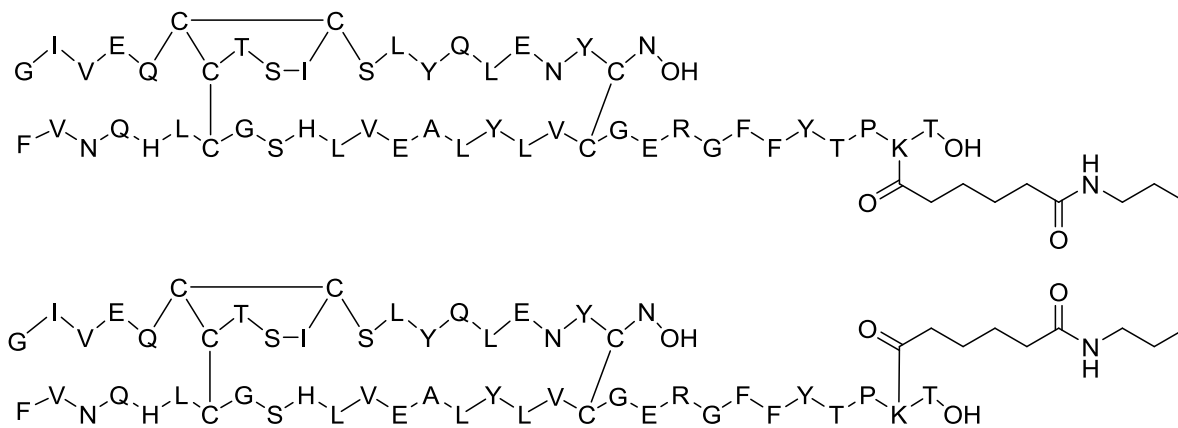
Dímero 23;



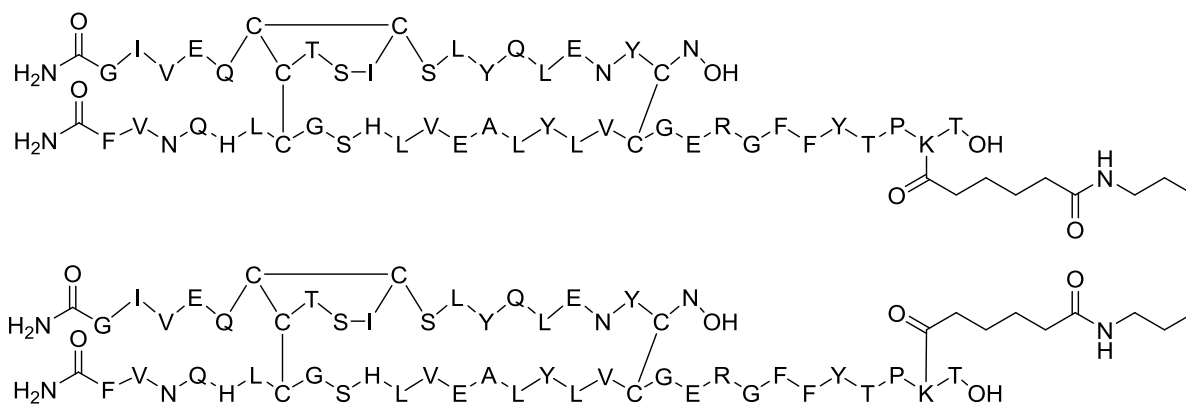
Dímero 24;



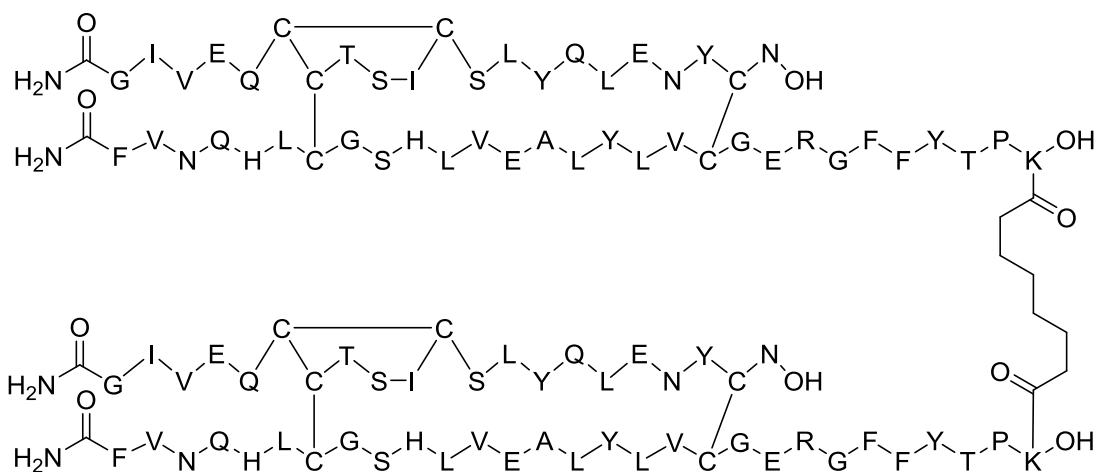
Dímero 25;



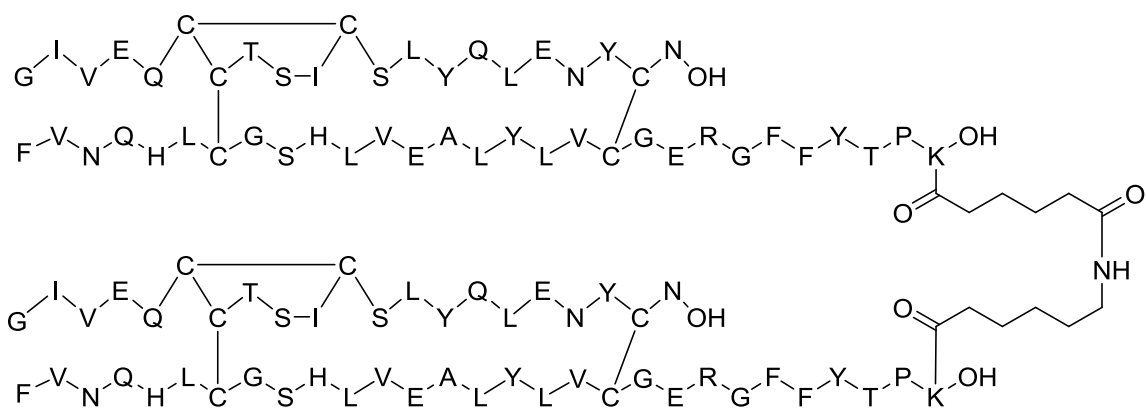
Dímero 26;



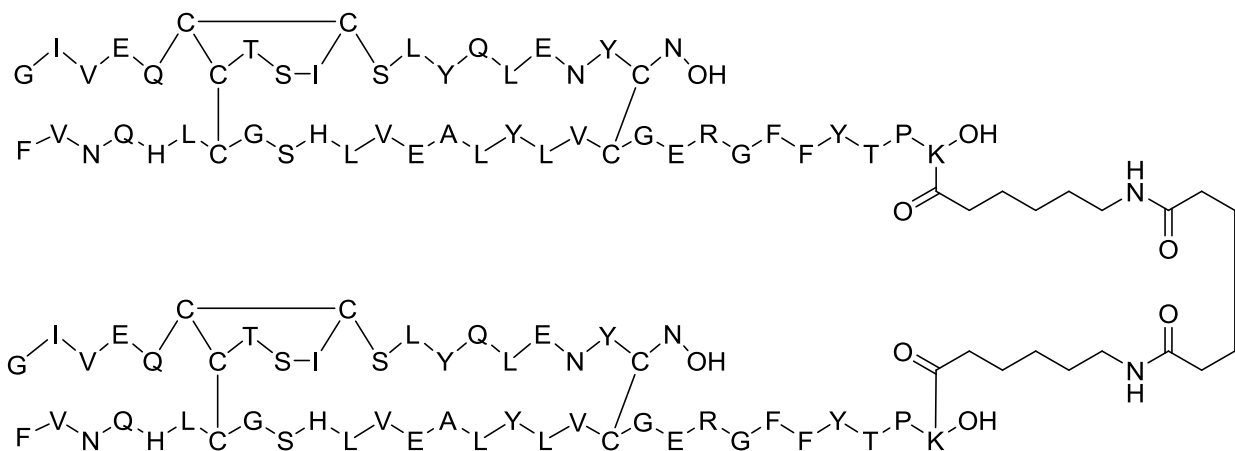
Dímero 27;



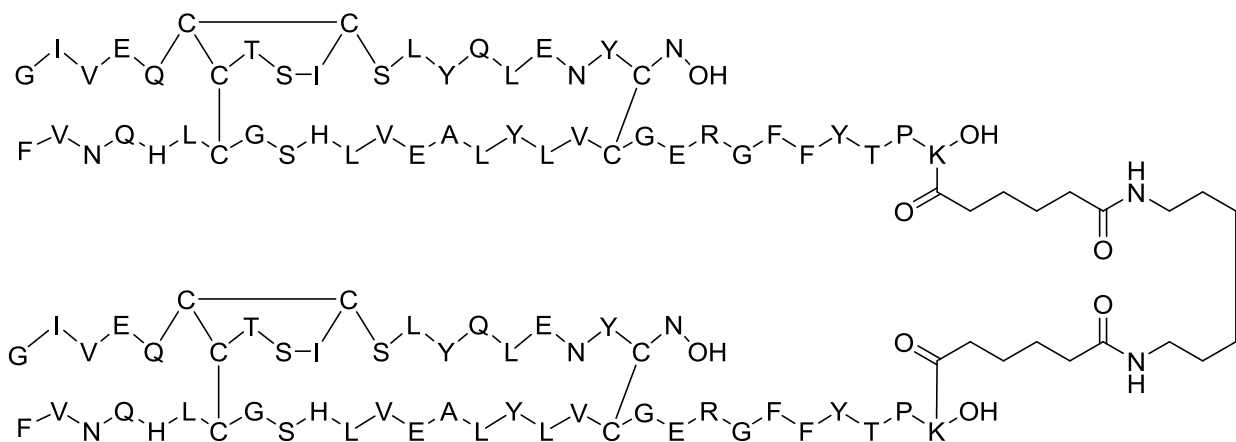
Dímero 28;



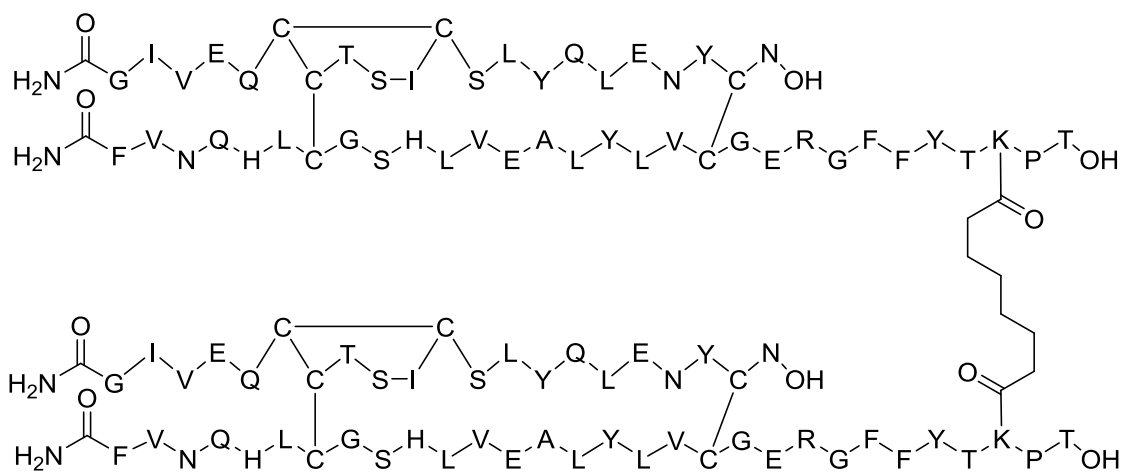
Dímero 29;



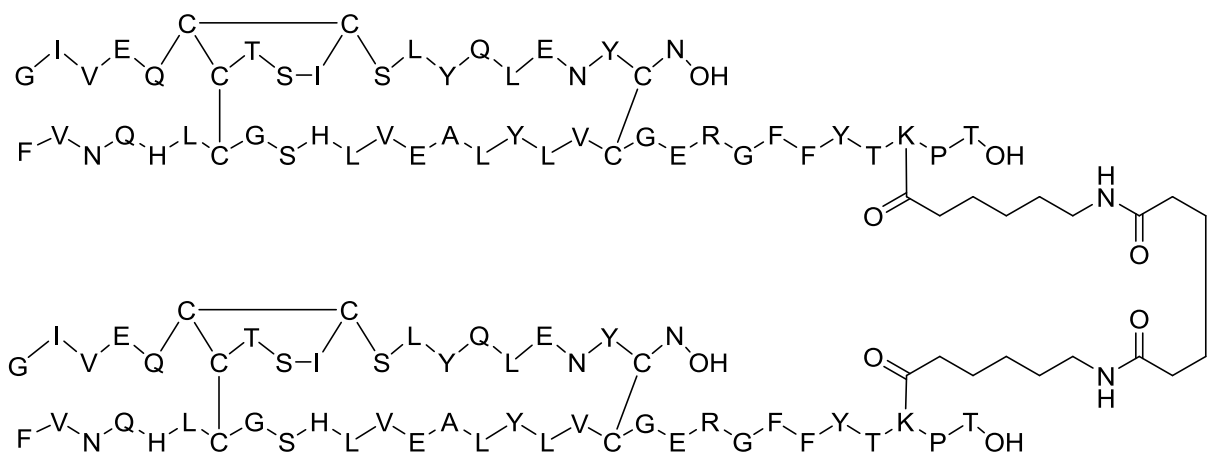
Dímero 30;



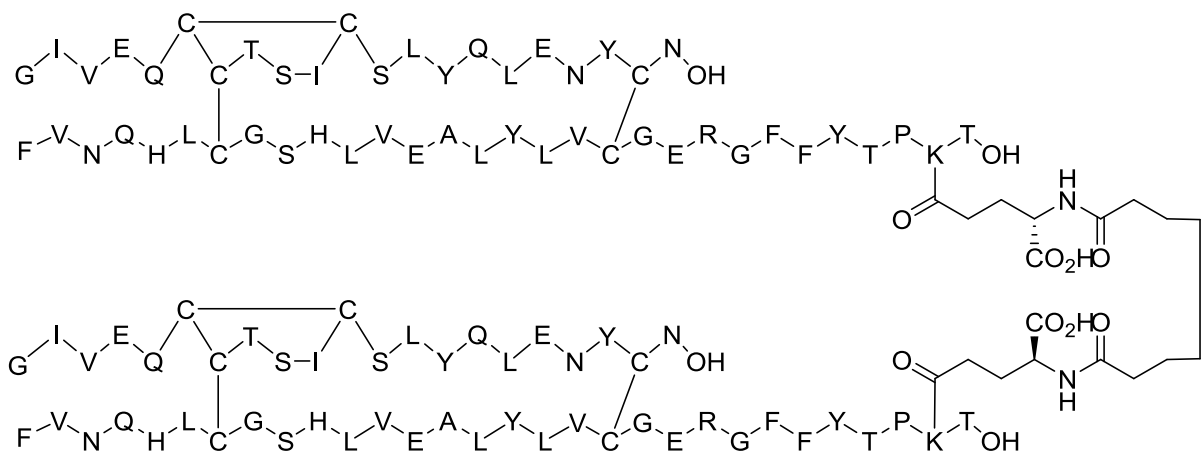
Dímero 31;



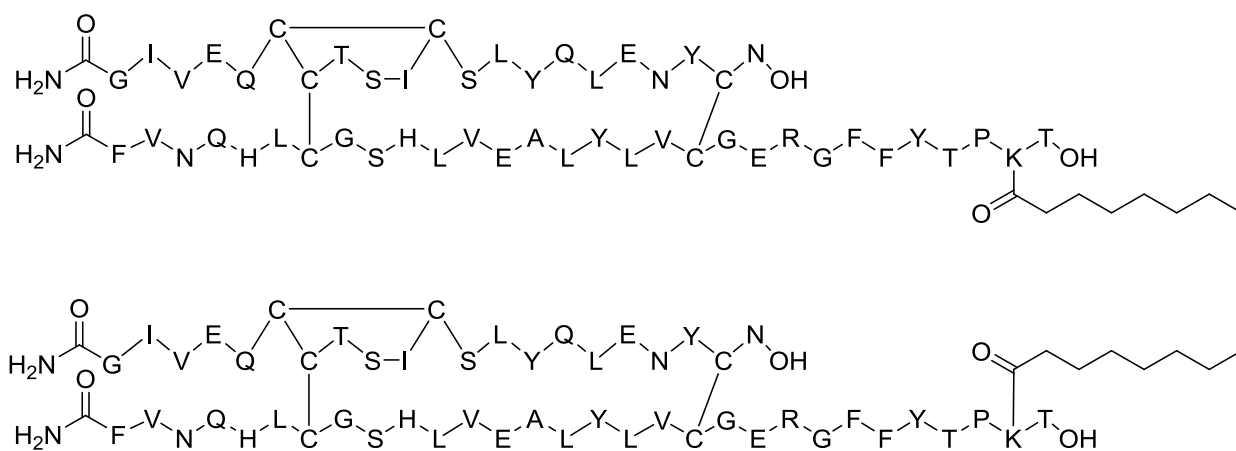
Dímero 32;



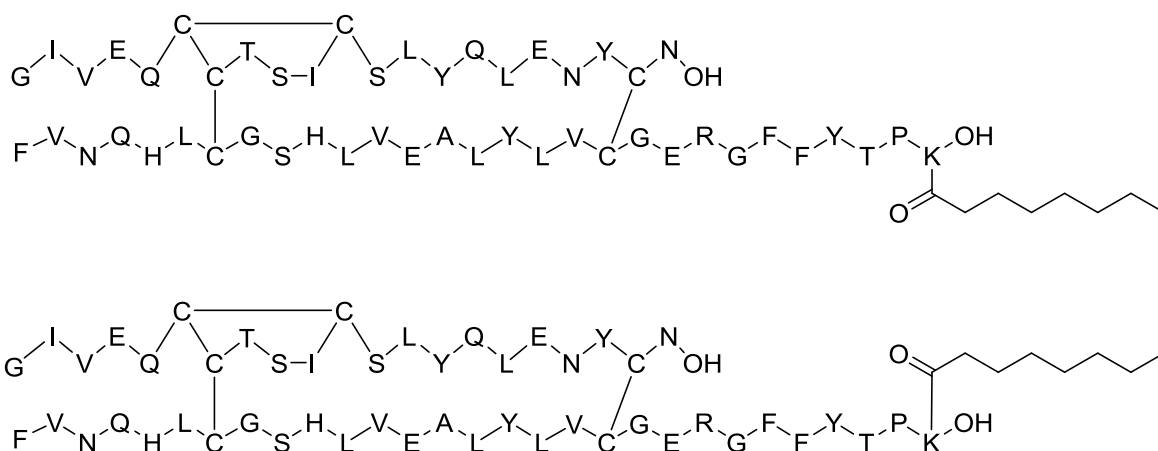
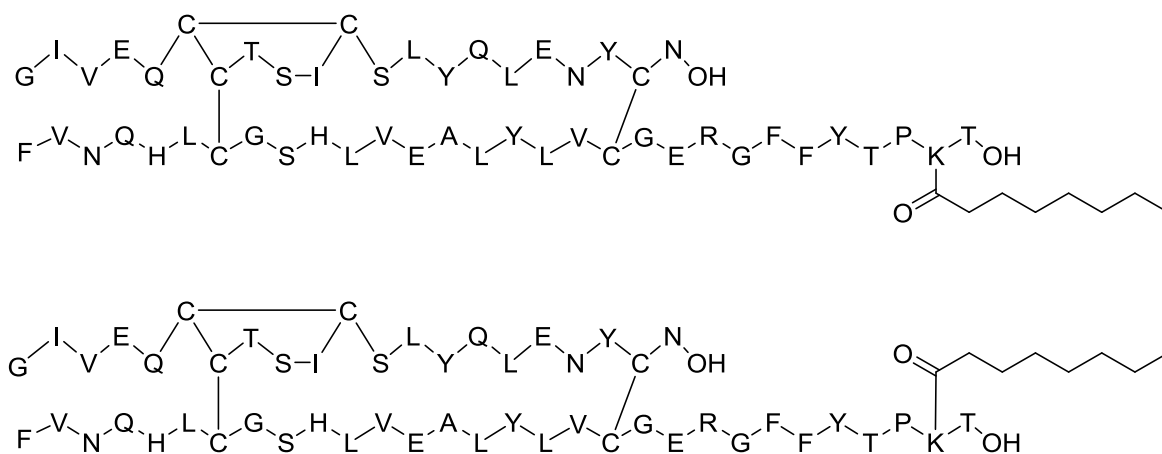
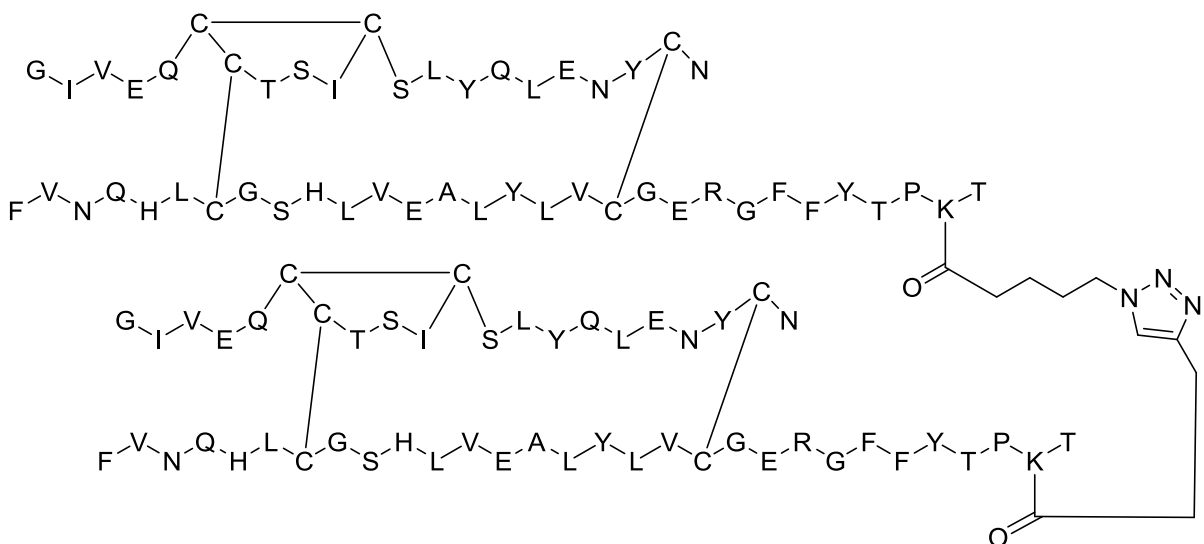
Dímero 35;



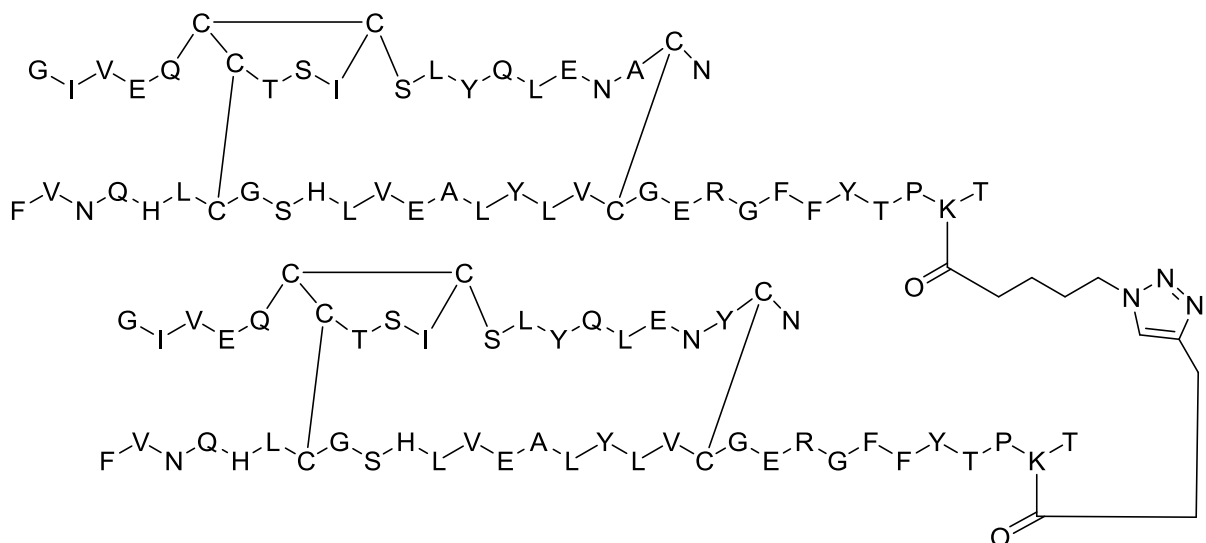
Dímero 36;



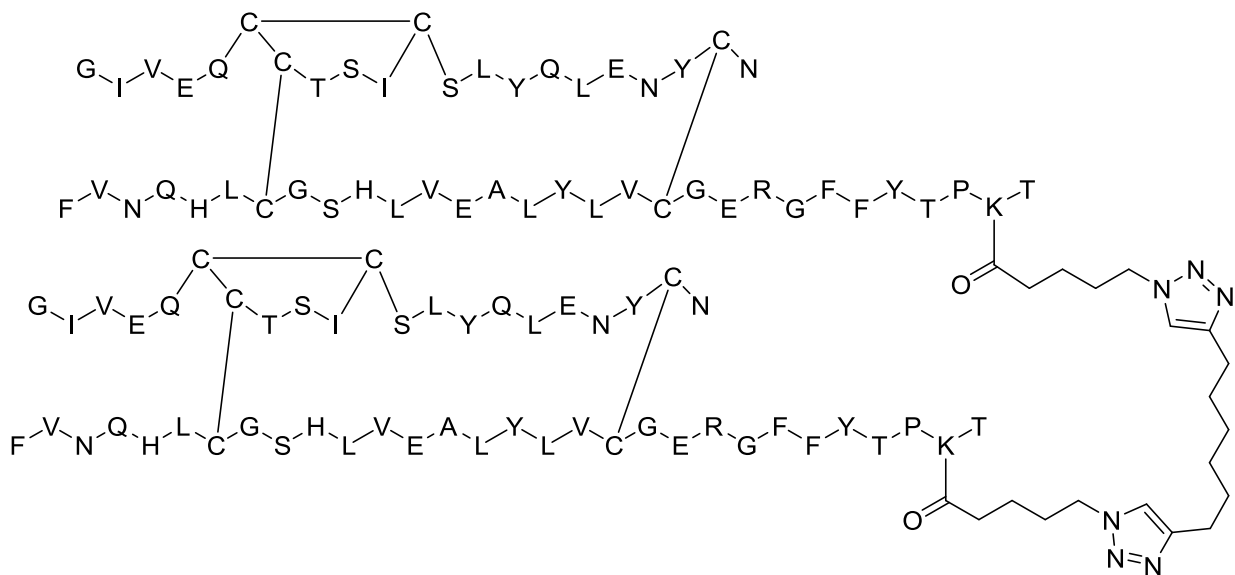
Dímero 37;

**Dímero 38;****Dímero 39;**

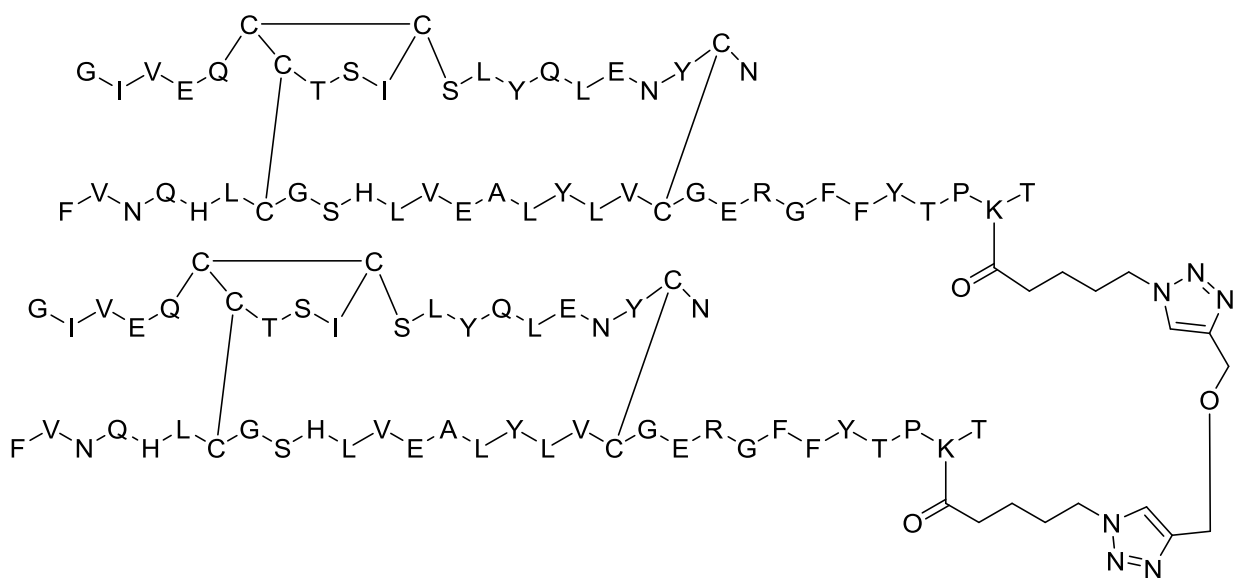
Dímero 40;



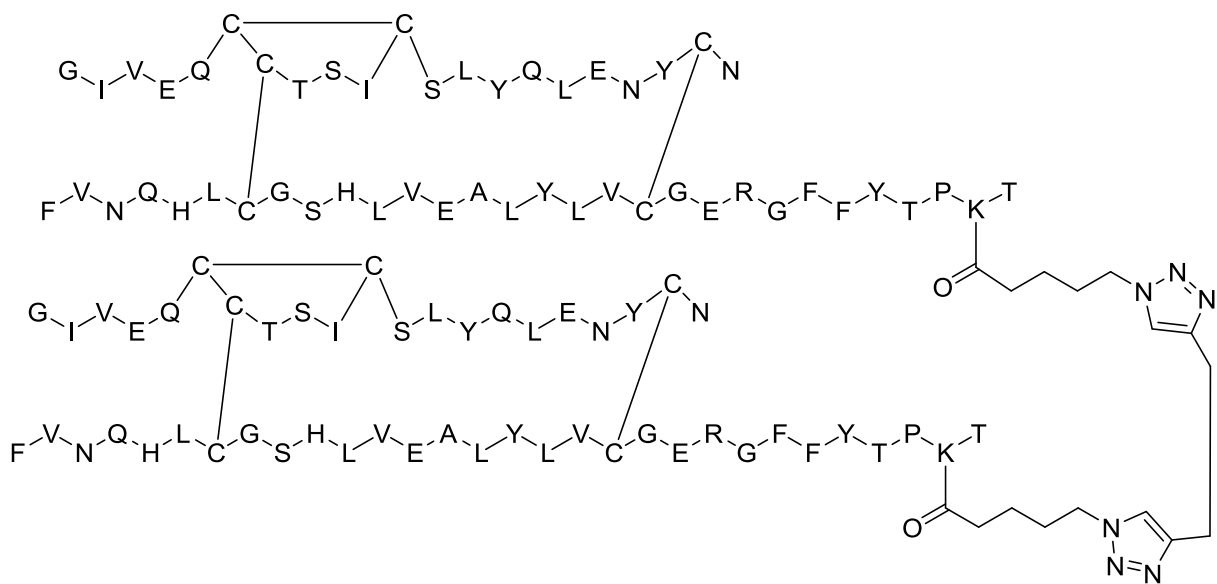
Dímero 41;



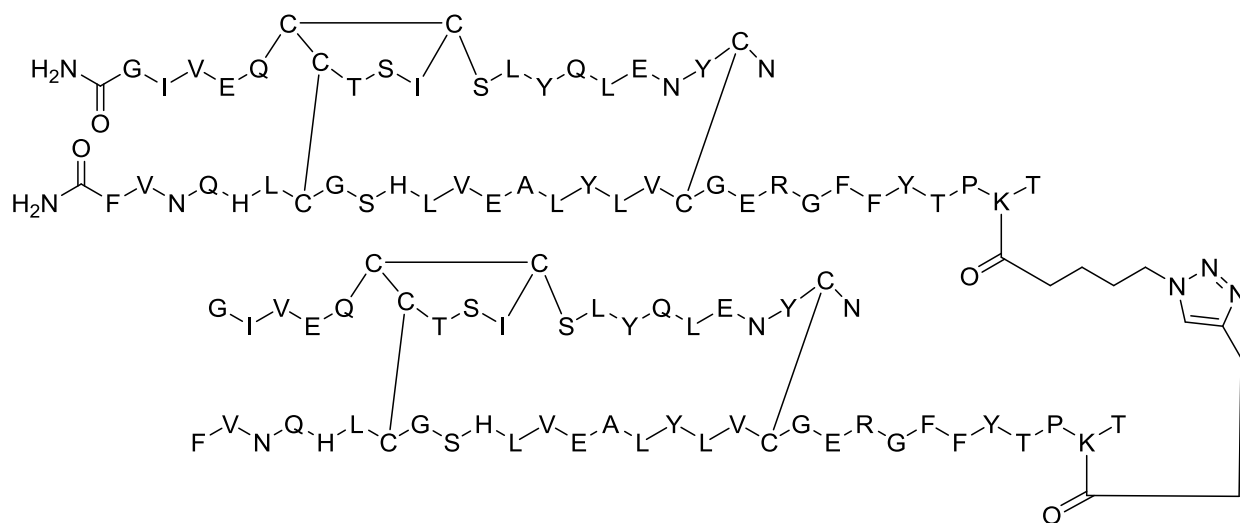
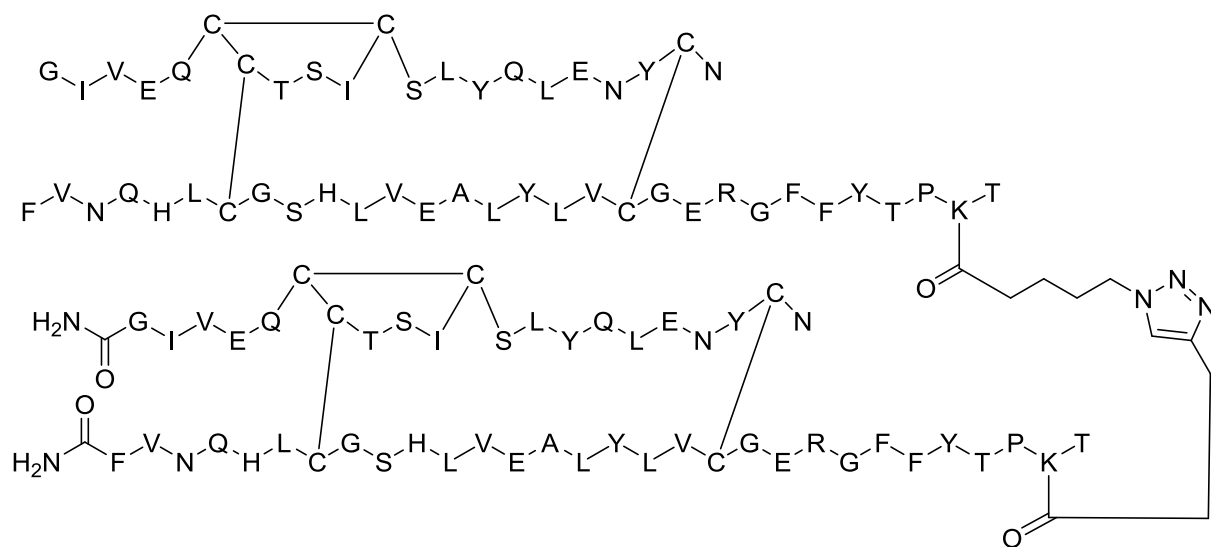
Dímero 42;

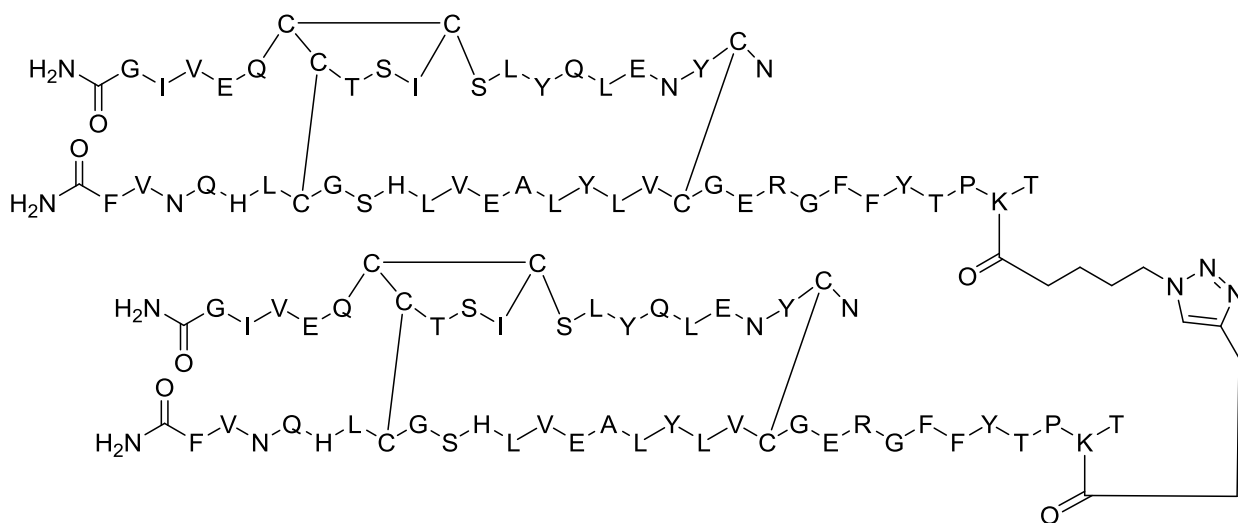


Dímero 43;

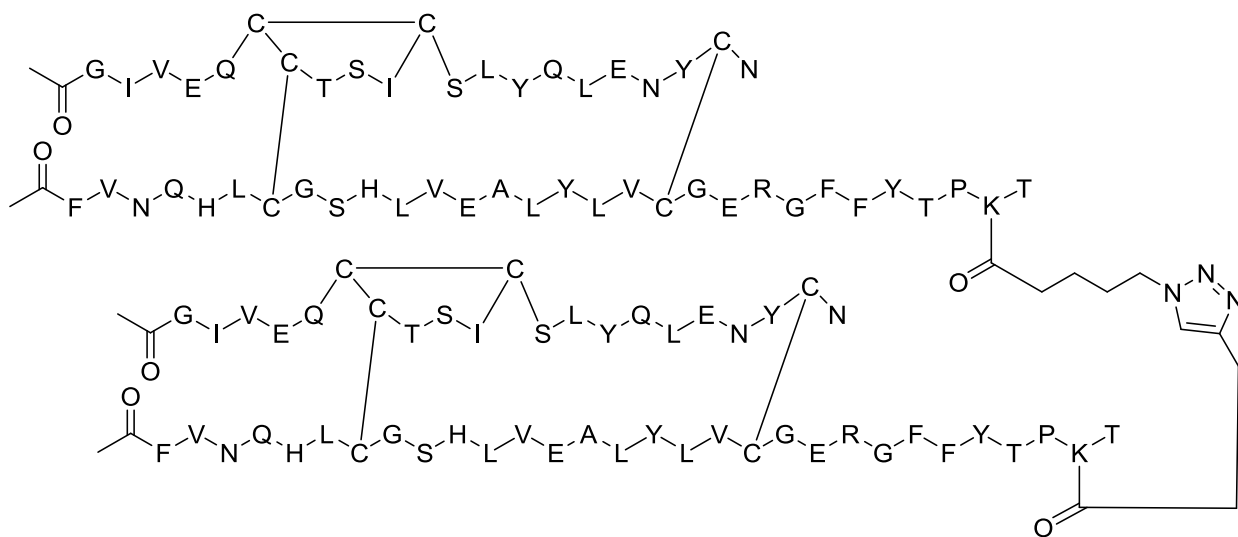


Dímero 44;

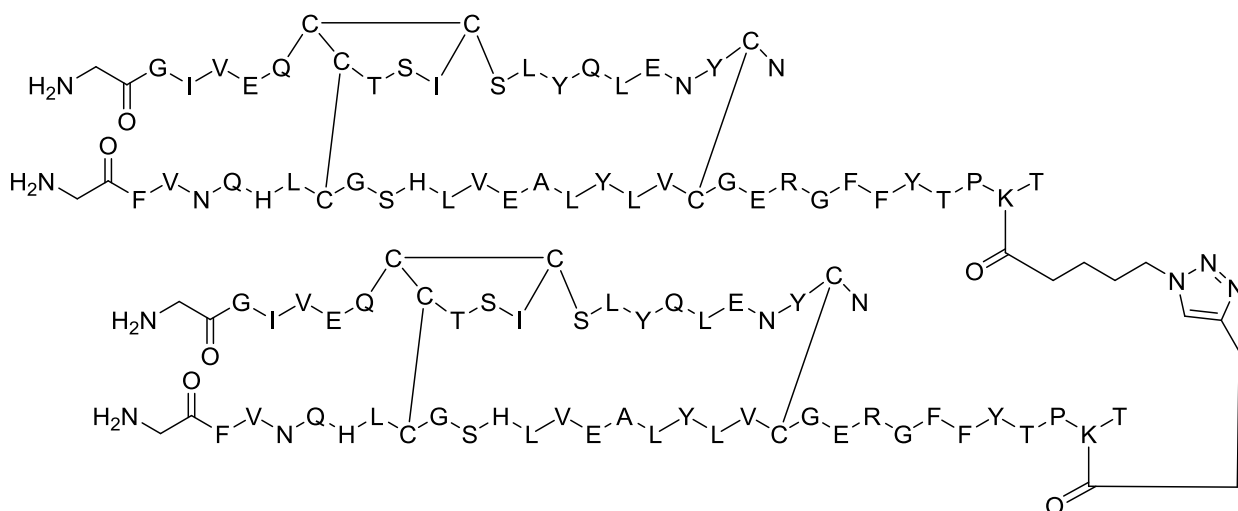
**Dímero 45;****Dímero 46;**



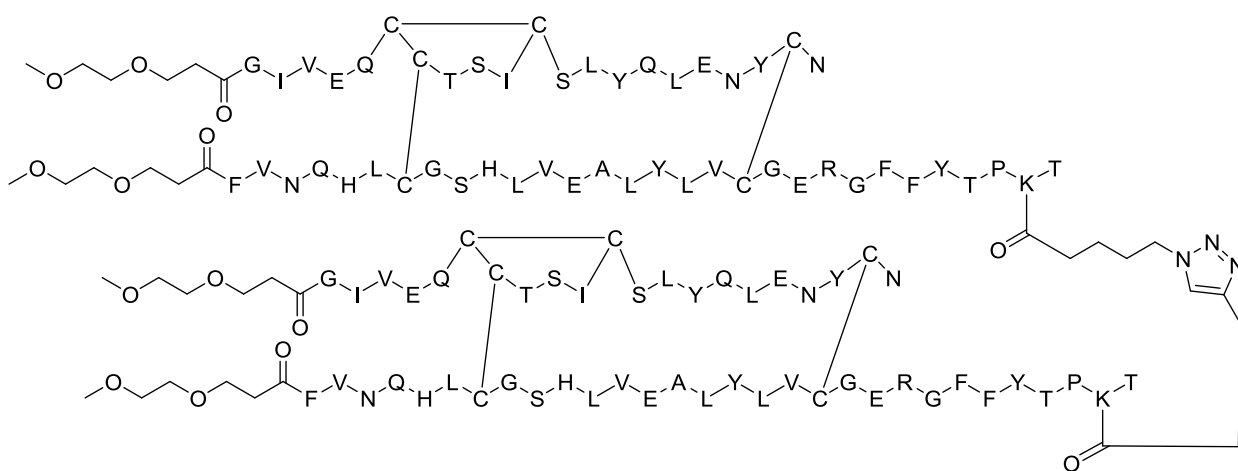
Dímero 47;



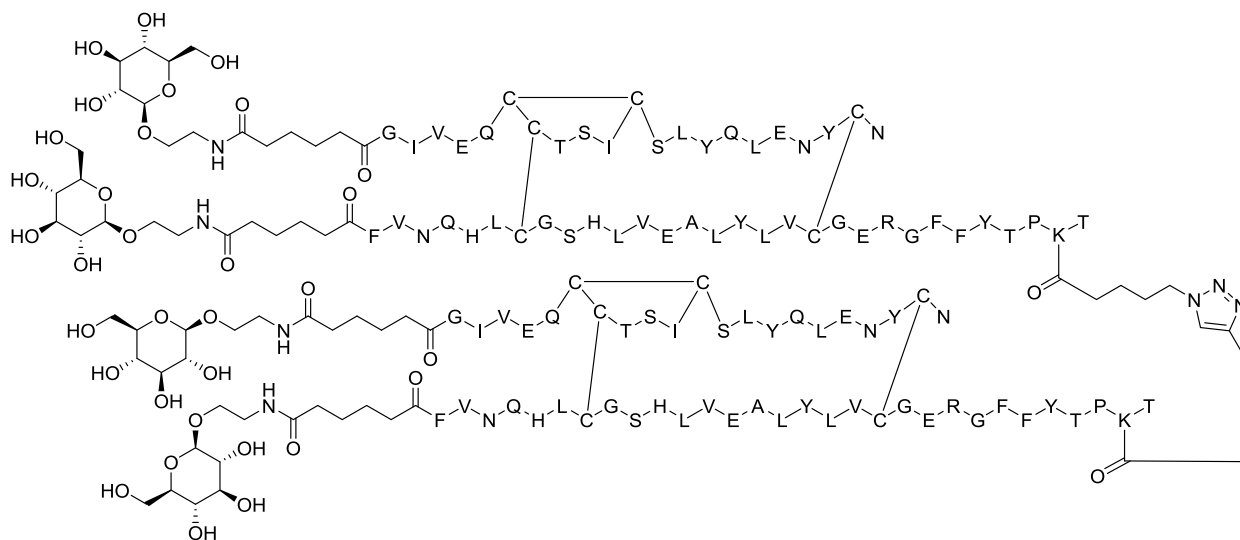
Dímero 48;



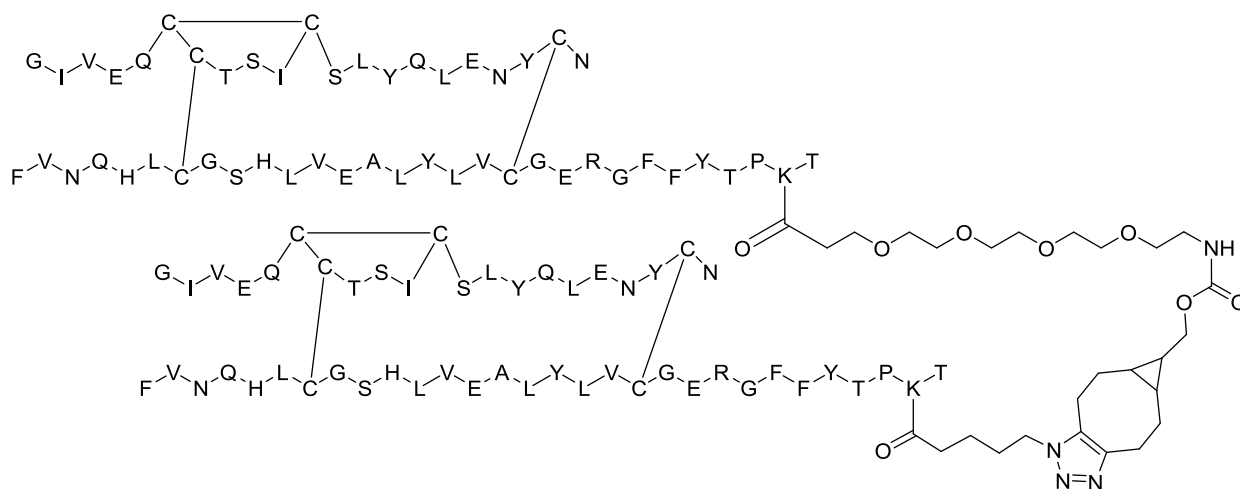
Dímero 49;



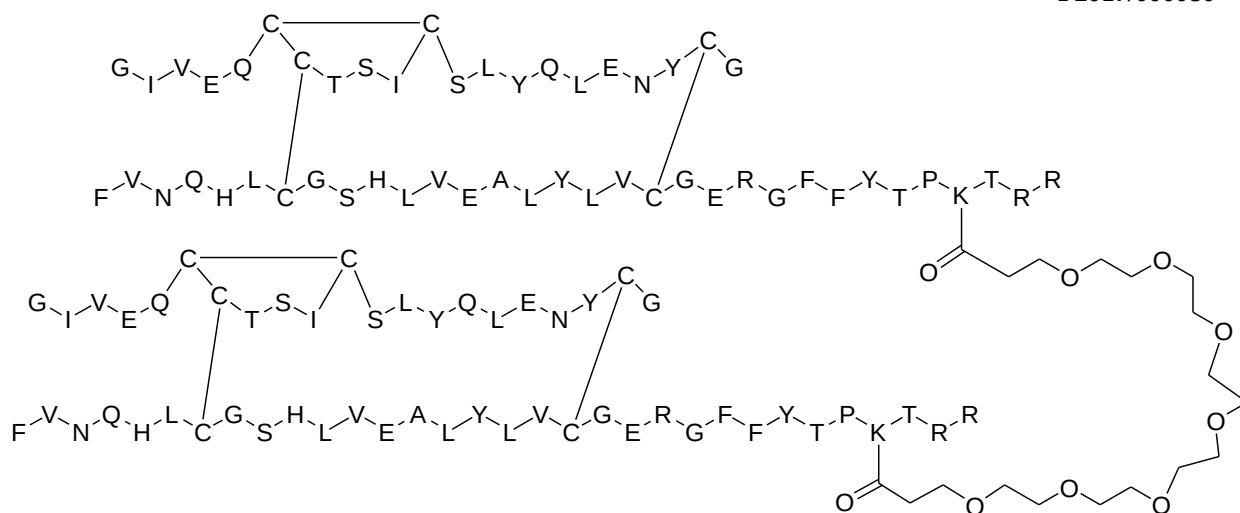
Dímero 50;



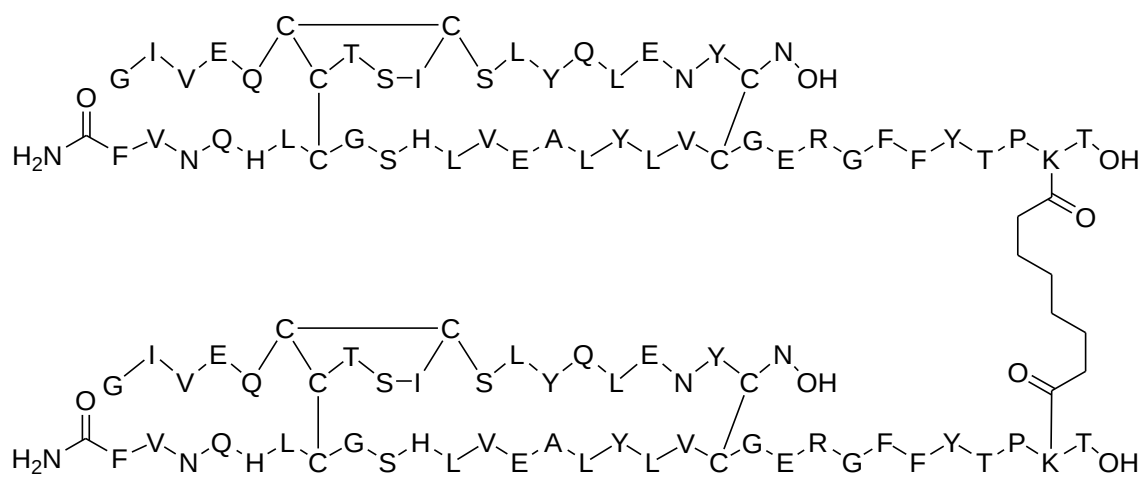
Dímero 51;



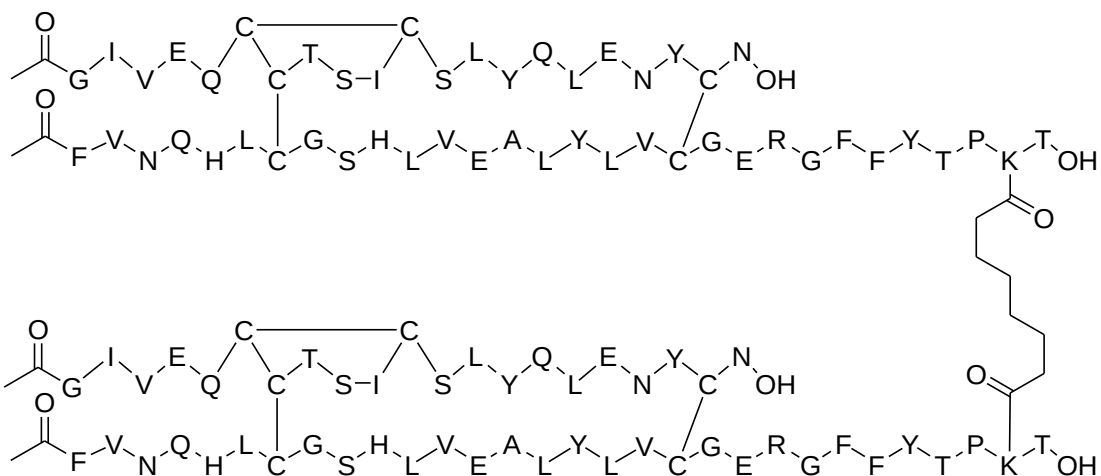
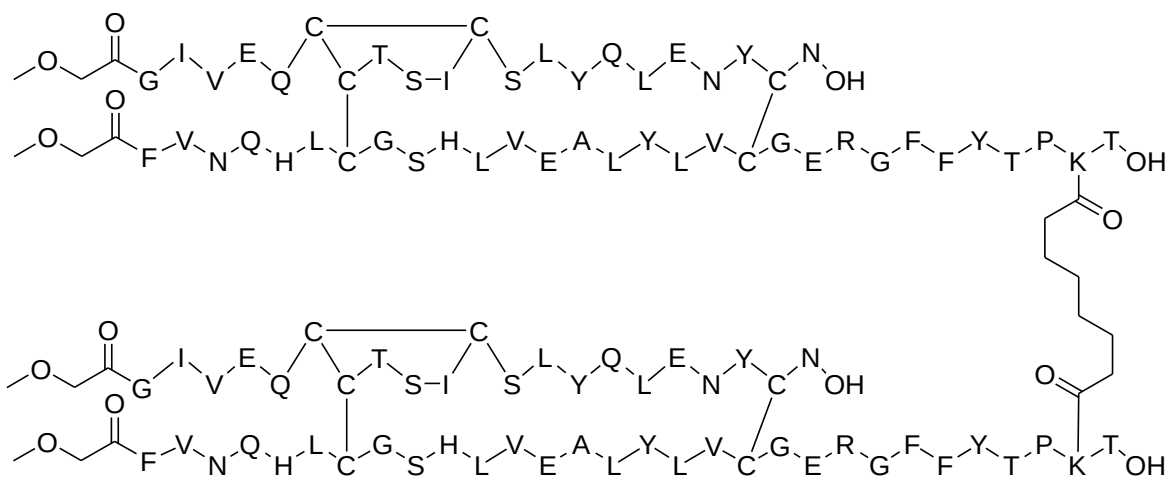
Dímero 52;

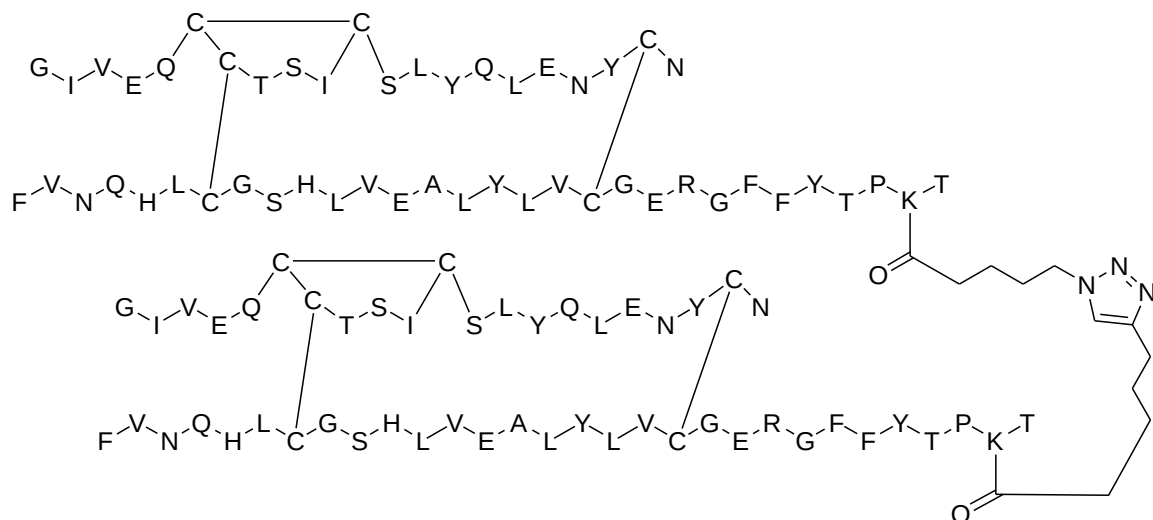


Dímero 53;

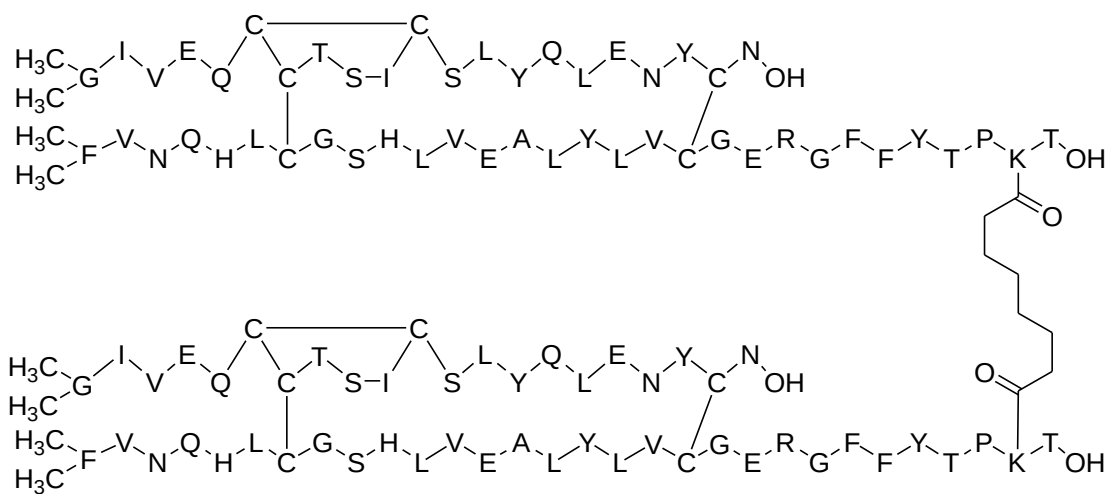


Dímero 54;

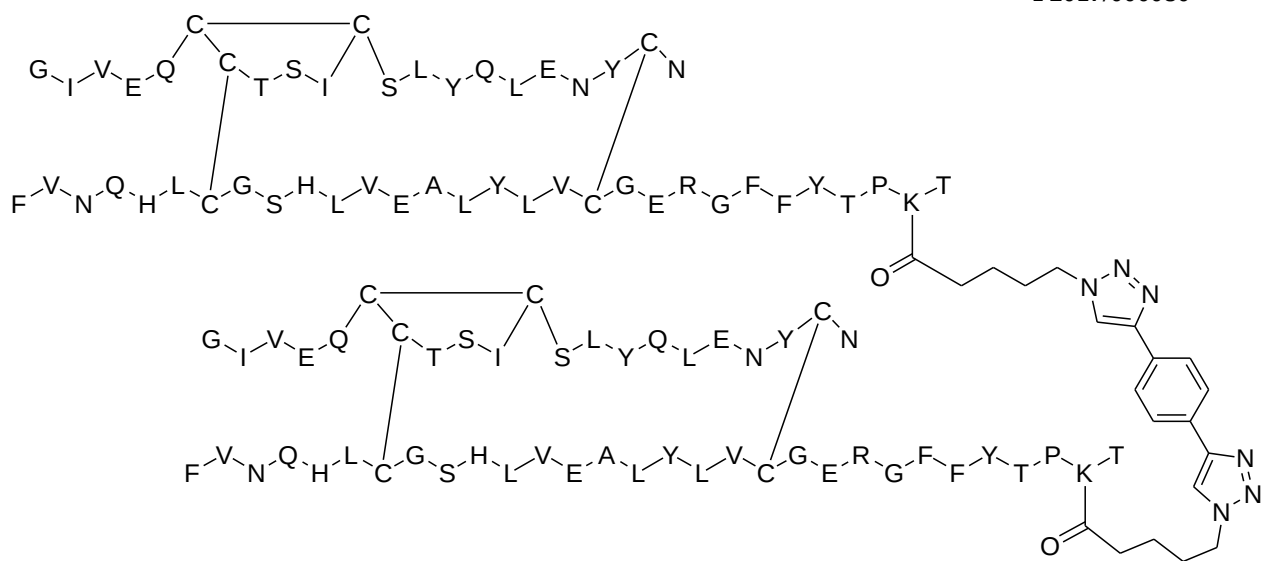
**Dímero 55;****Dímero 56;**



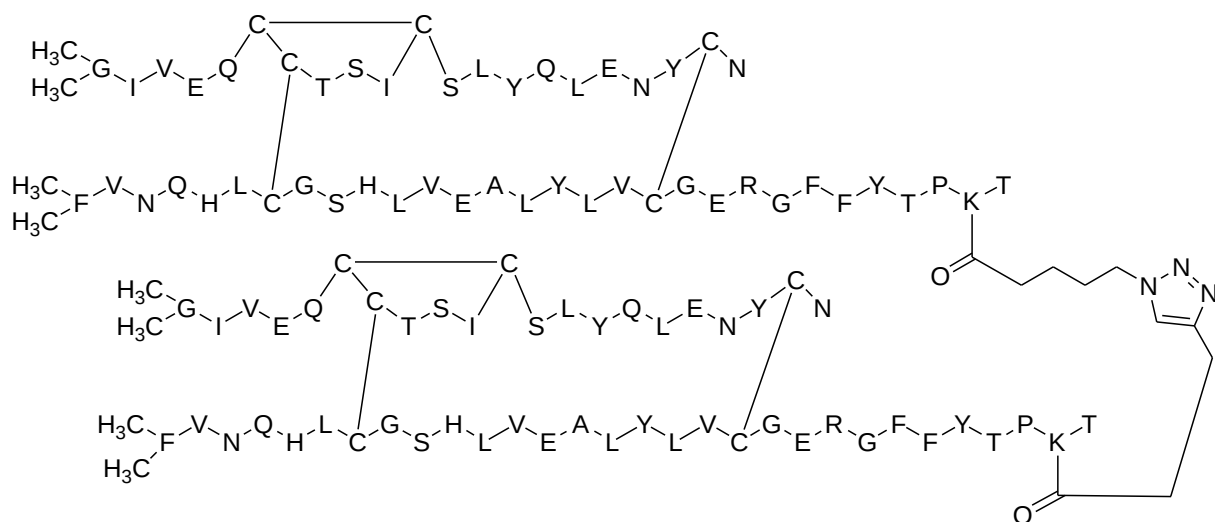
Dímero 57;



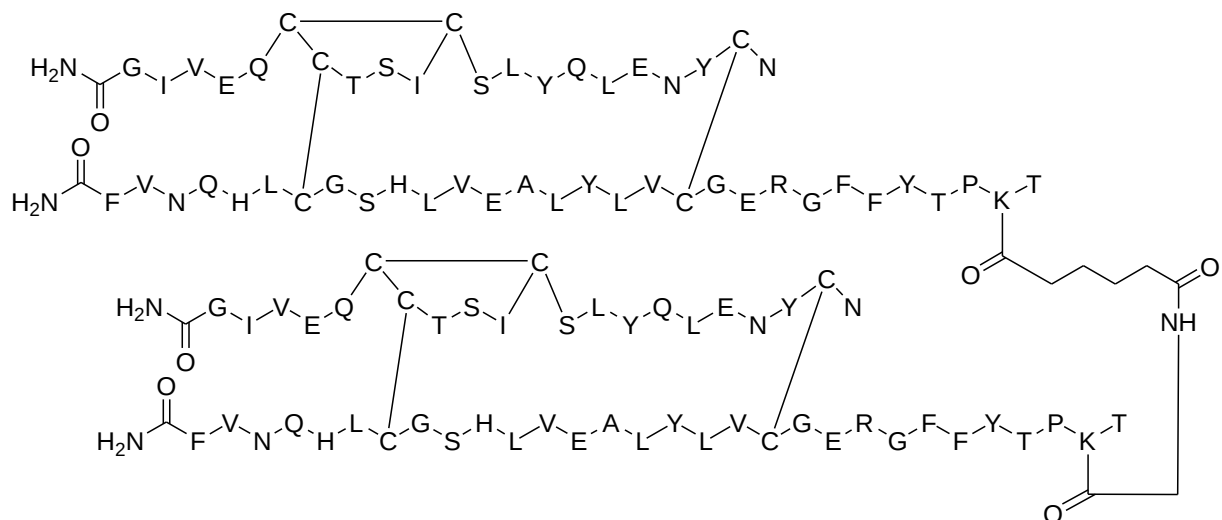
Dímero 58;



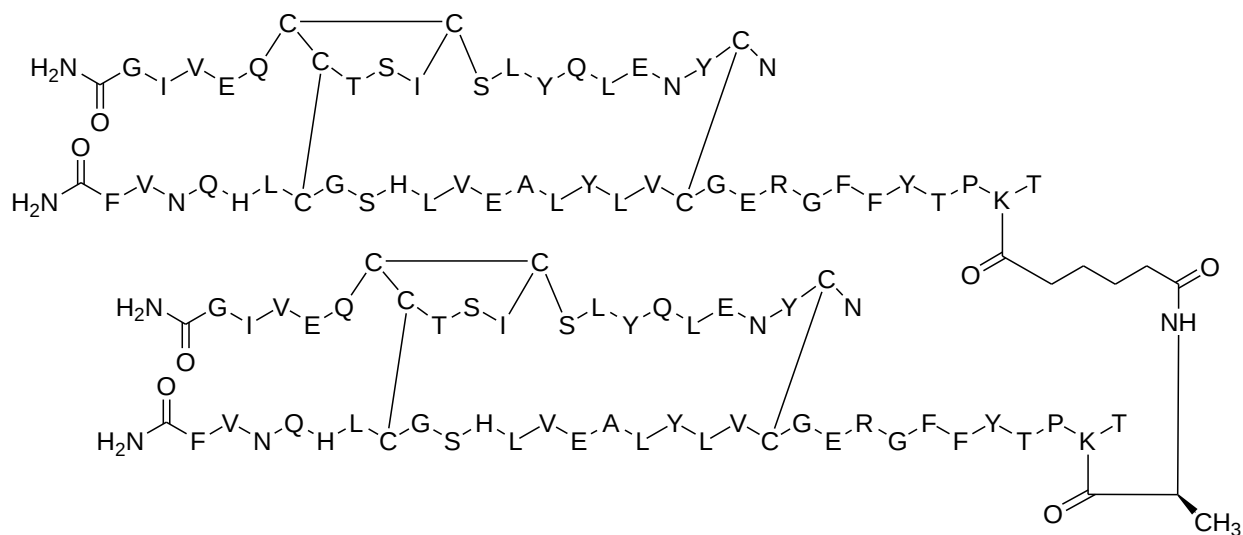
Dímero 59;



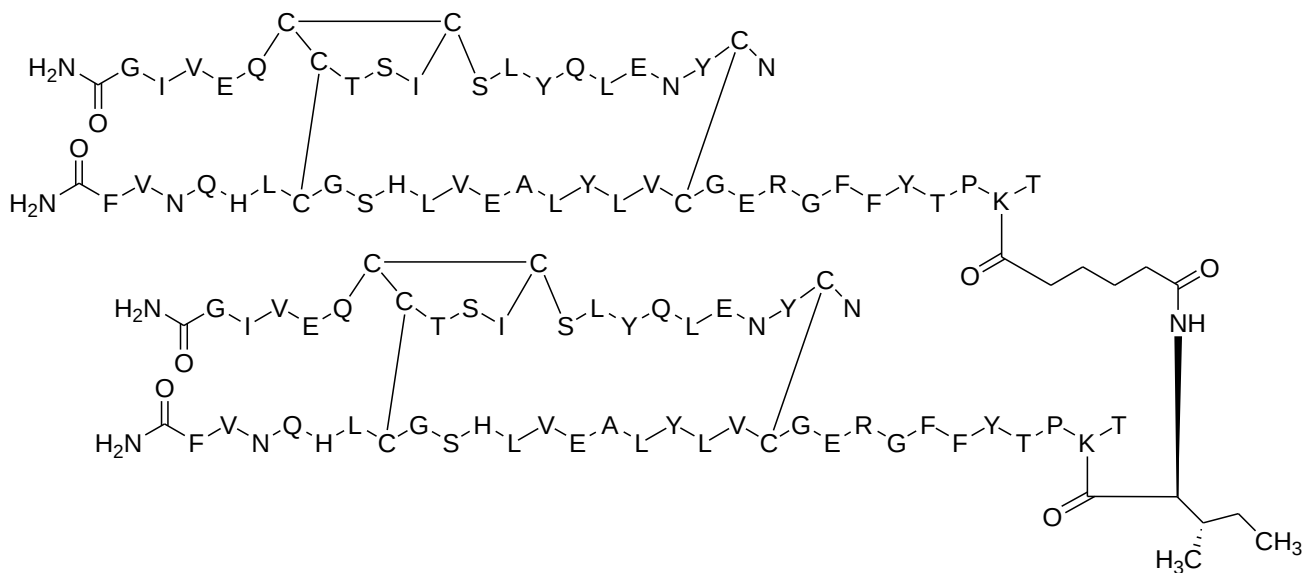
Dímero 60;



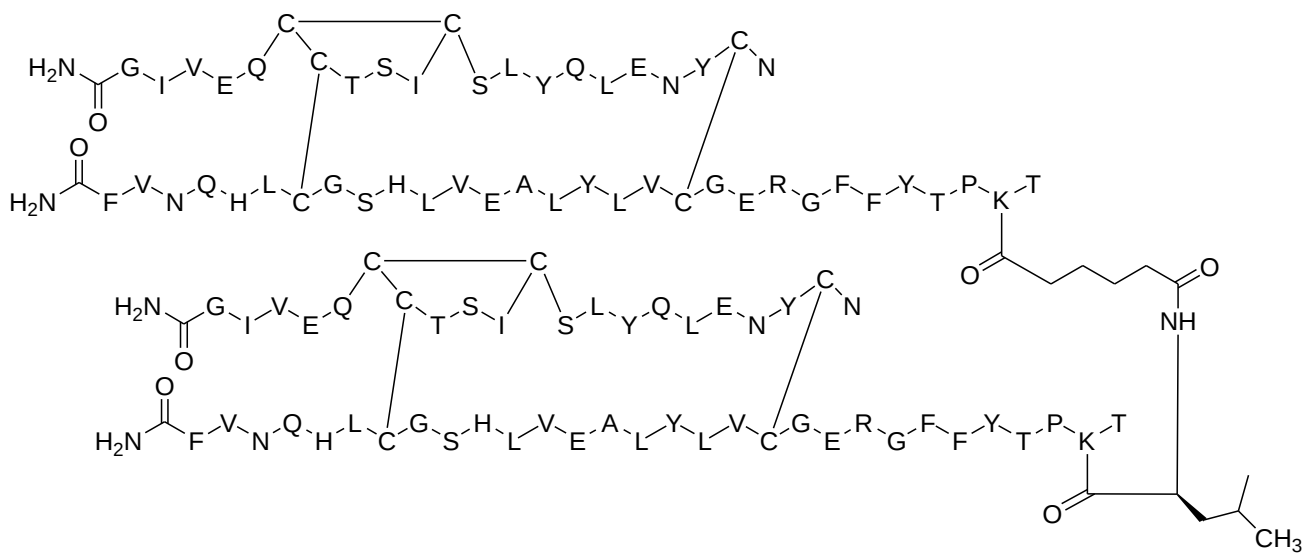
Dímero 61;



Dímero 62;

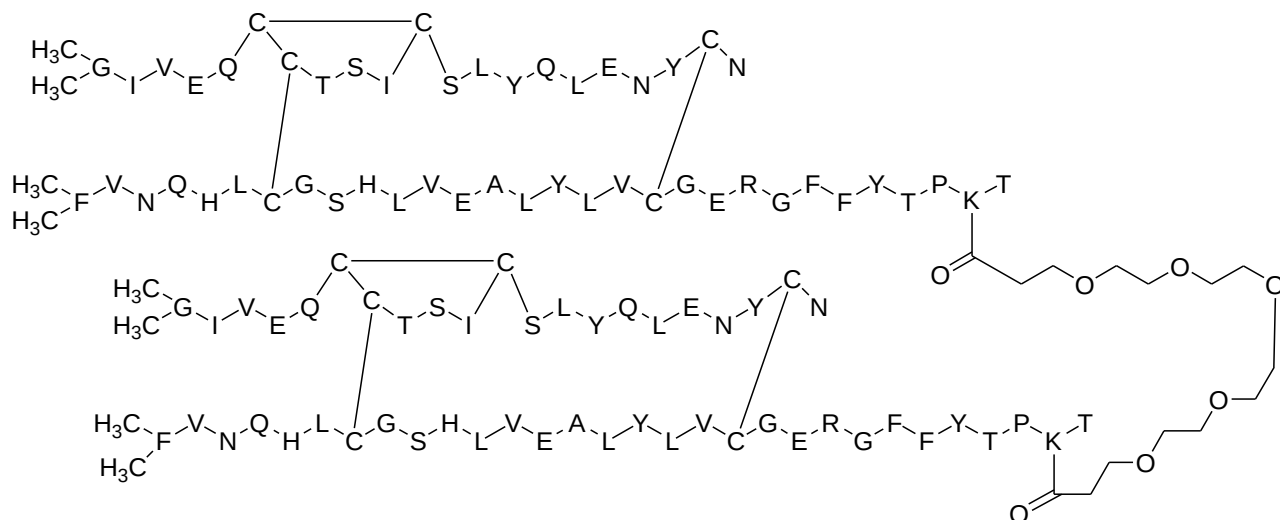


Dímero 63;

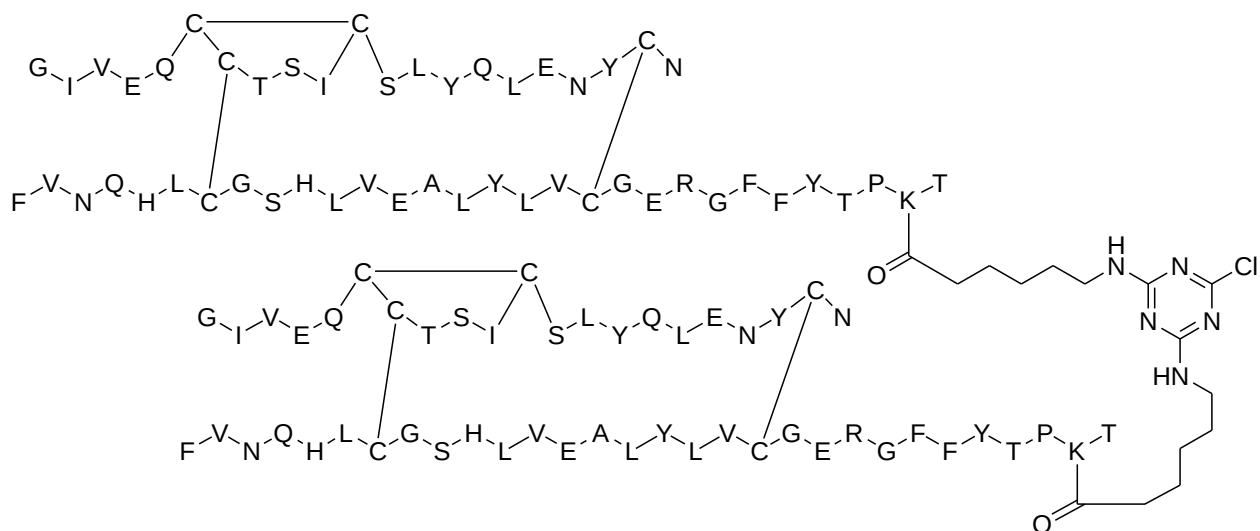


Dímero 64;

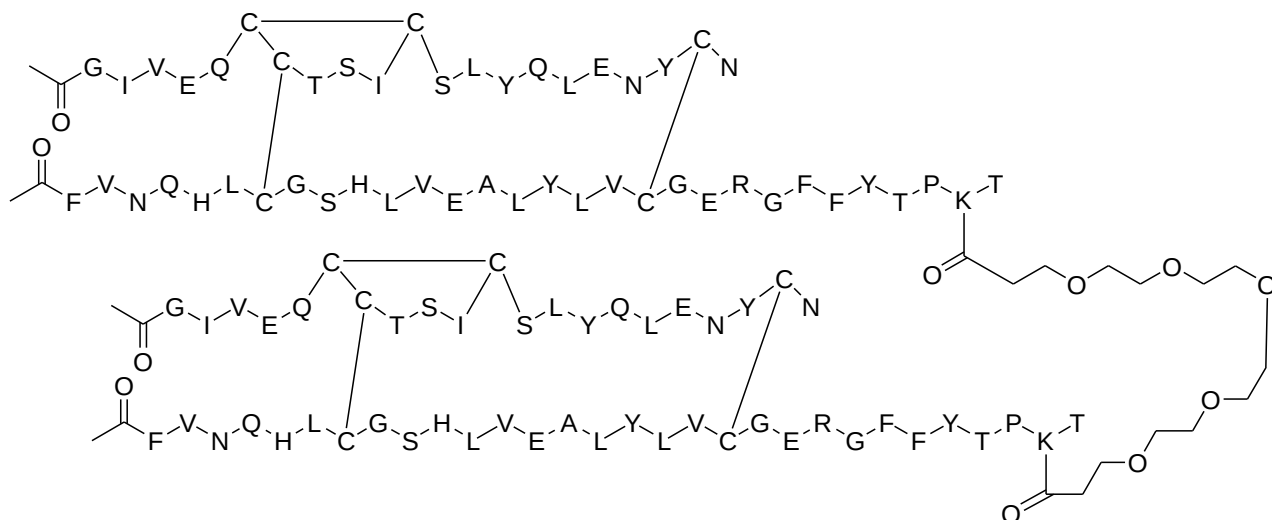




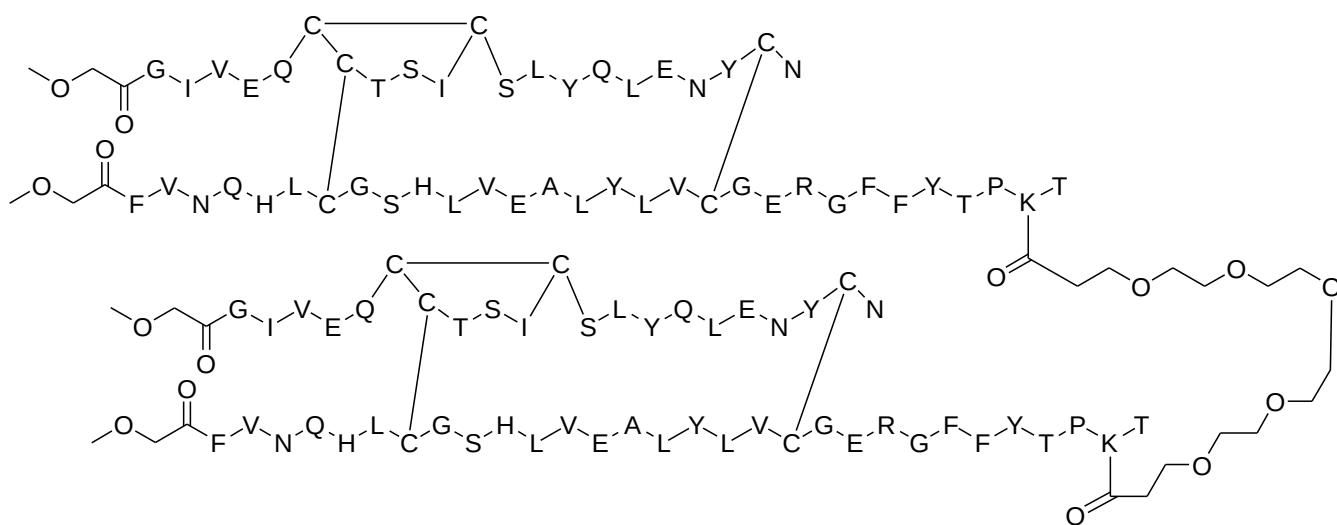
Dímero 67;



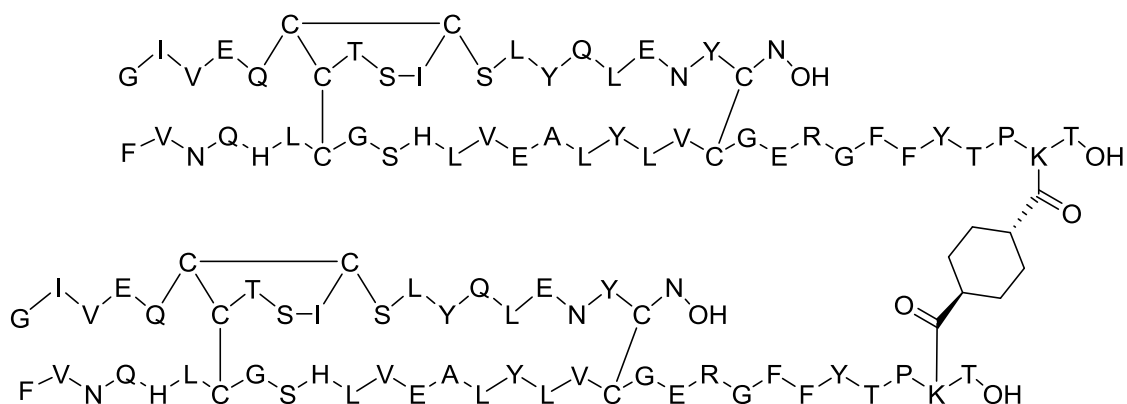
Dímero 68;



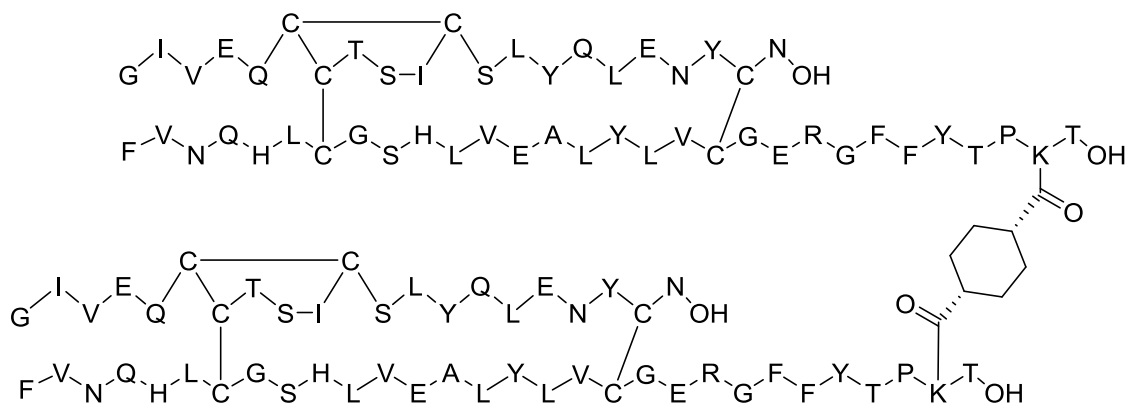
Dímero 69;



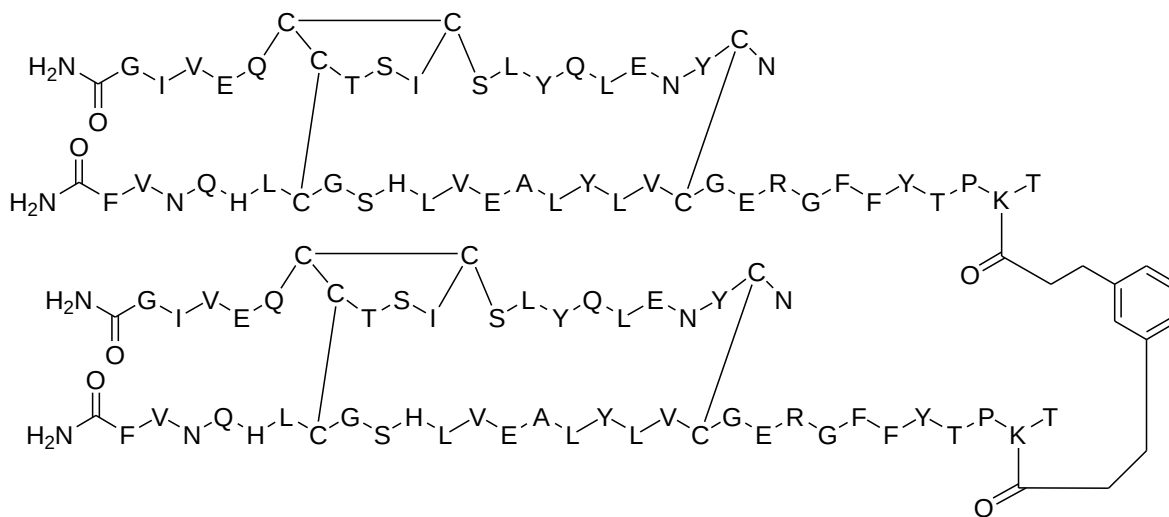
Dímero 70;



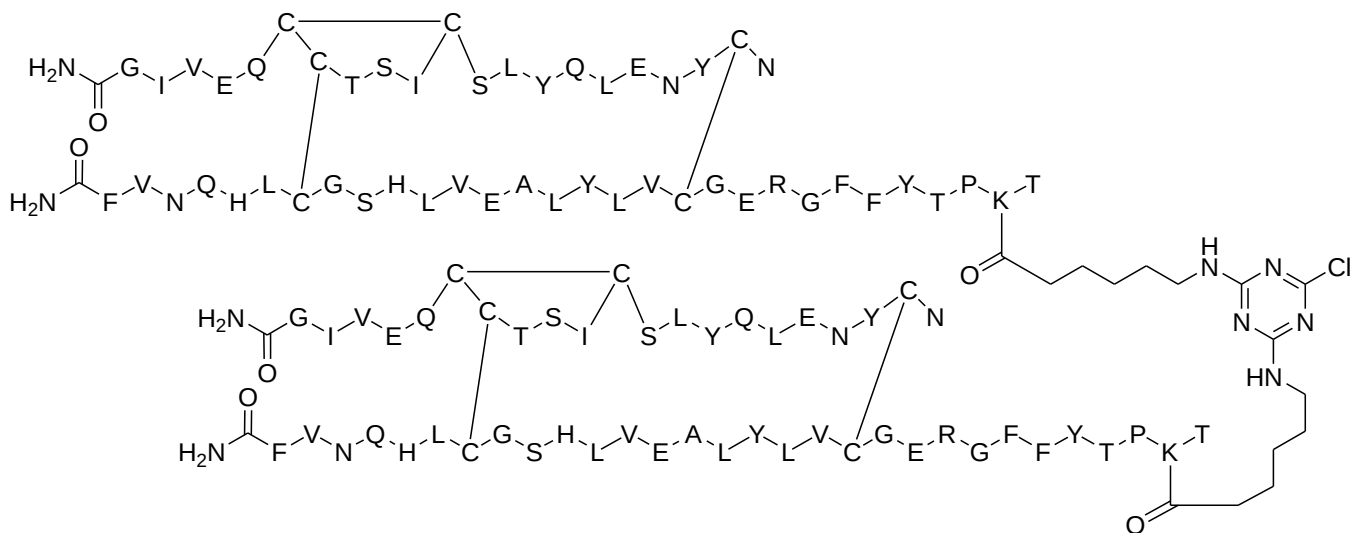
Dímero 71;



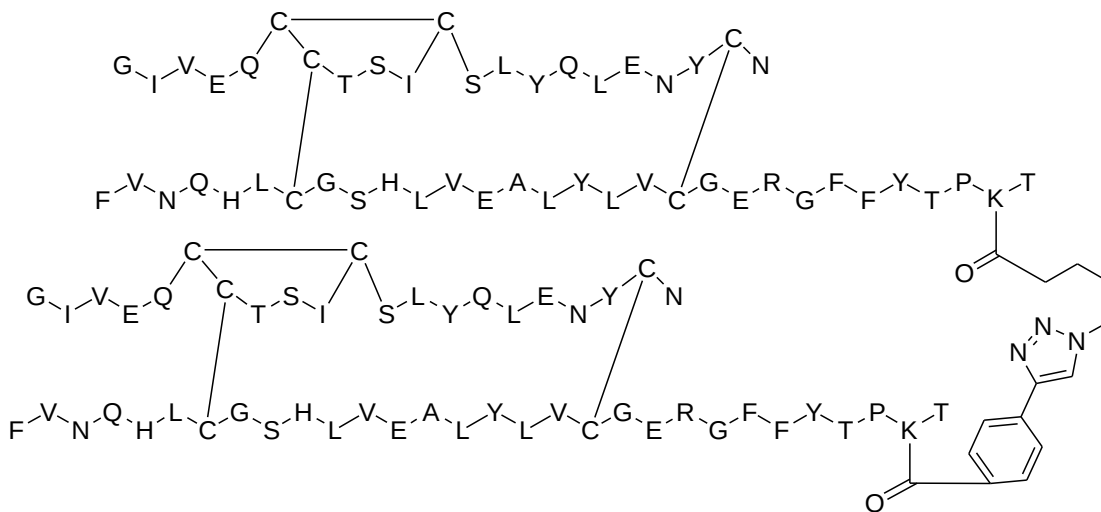
Dímero 72;



Dímero 73;

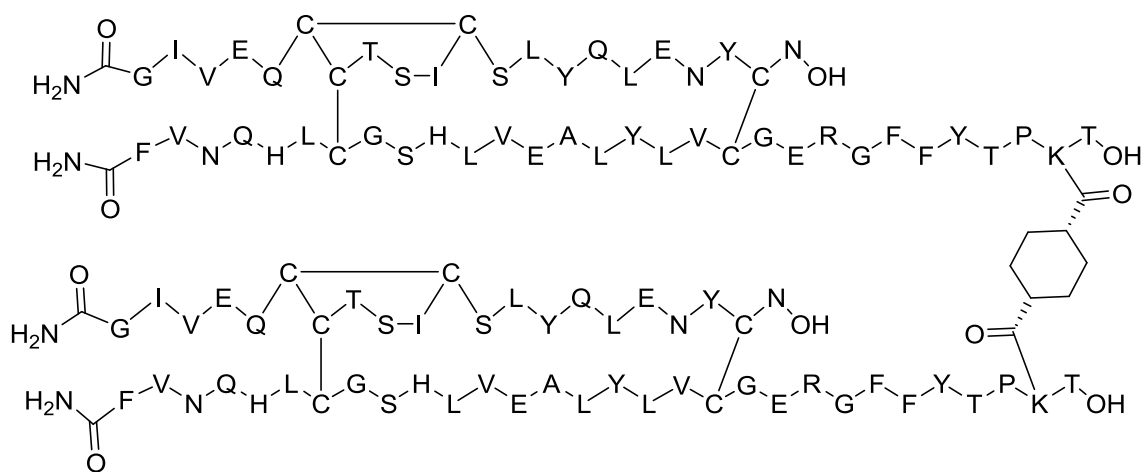
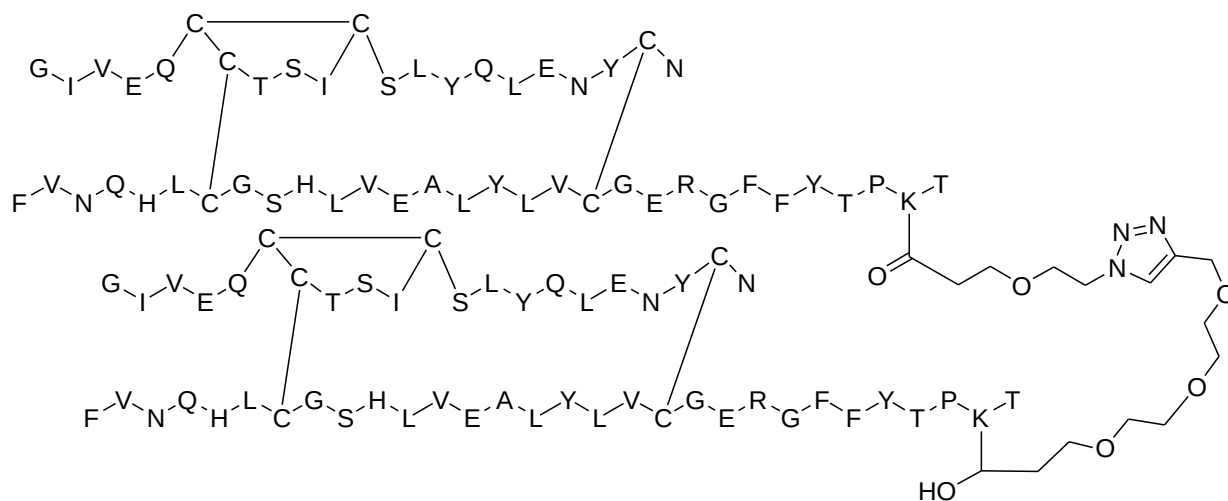


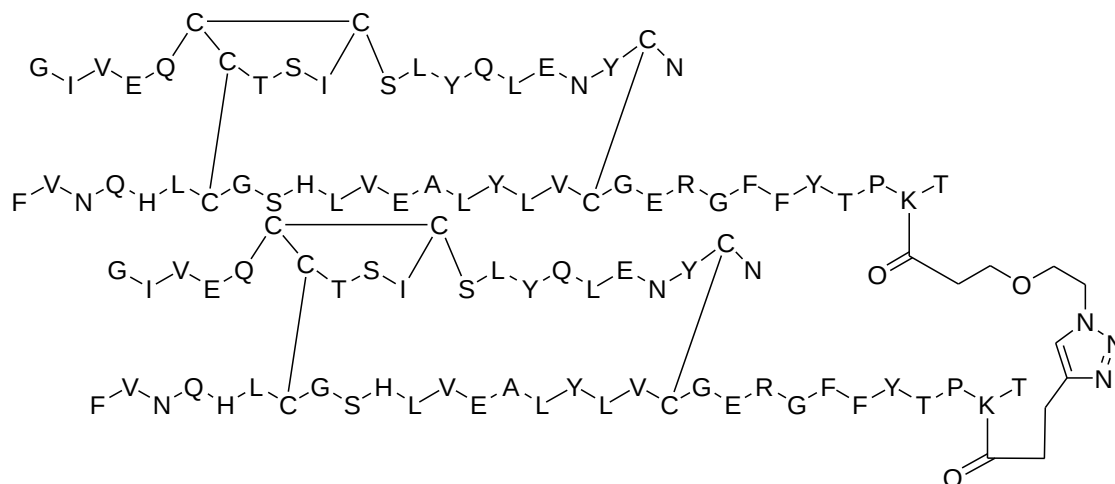
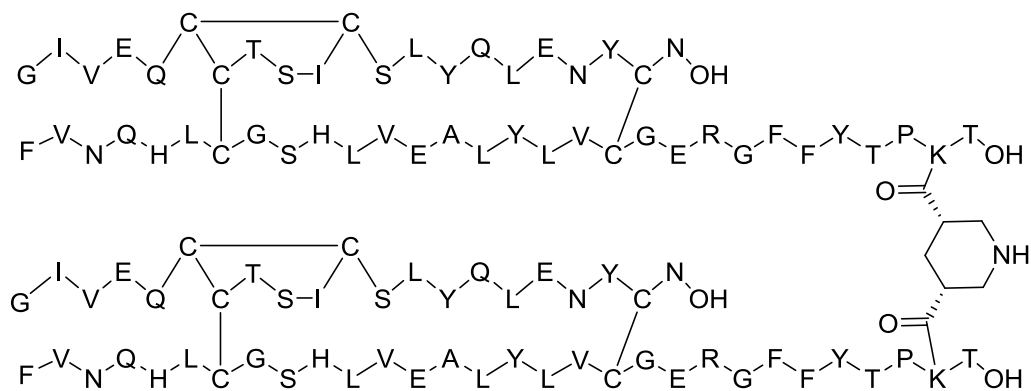
Dímero 74;

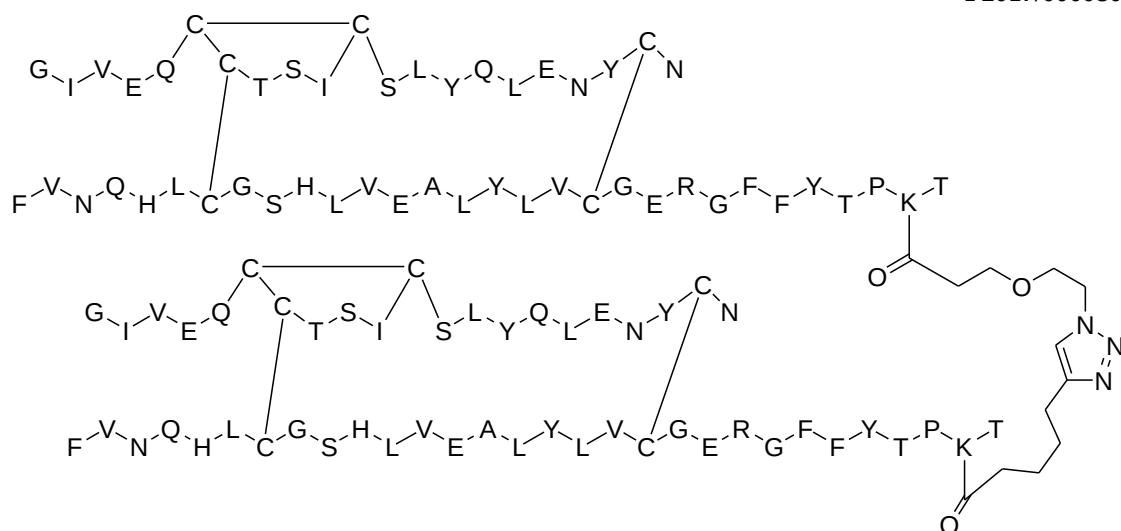
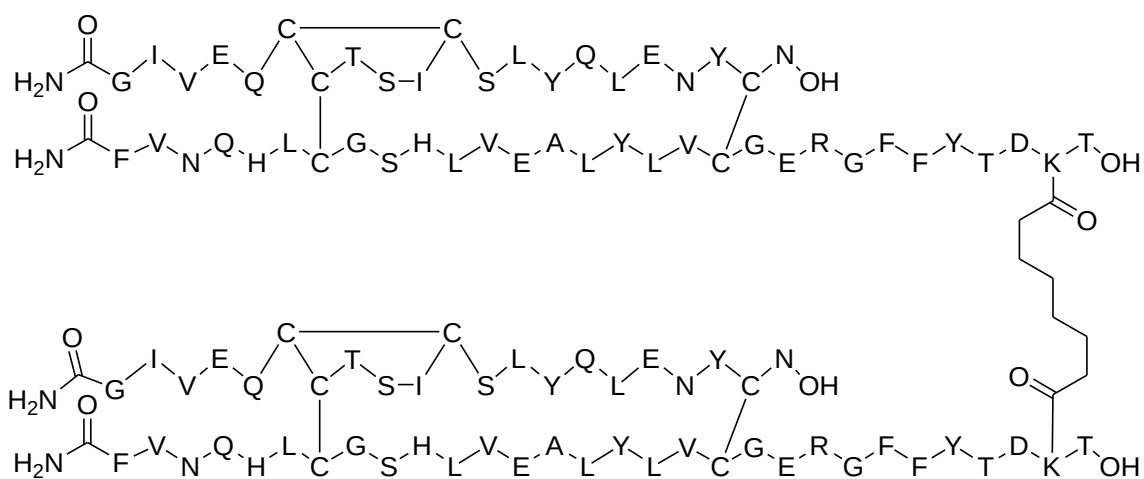


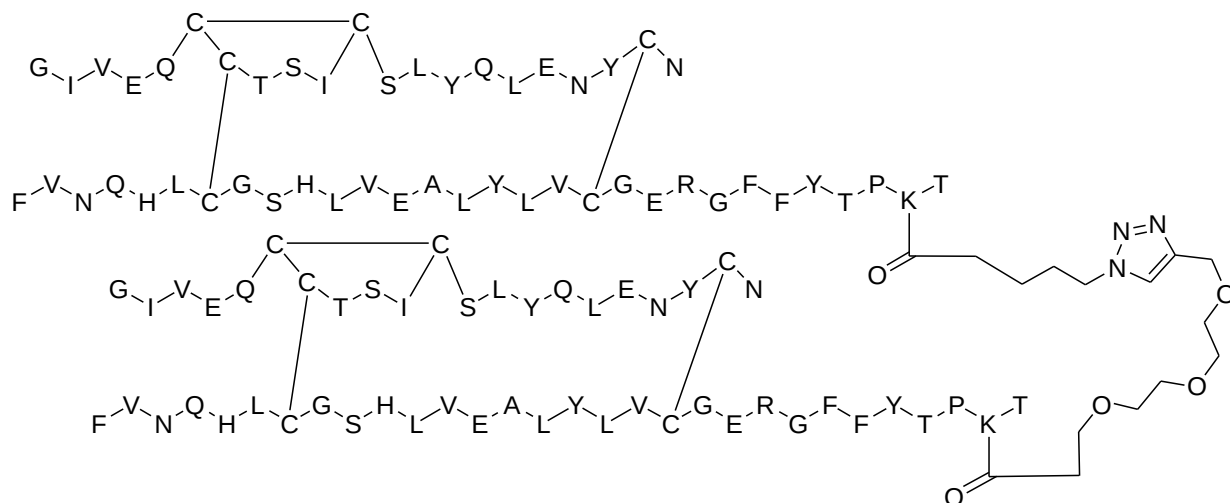
Dímero 75;



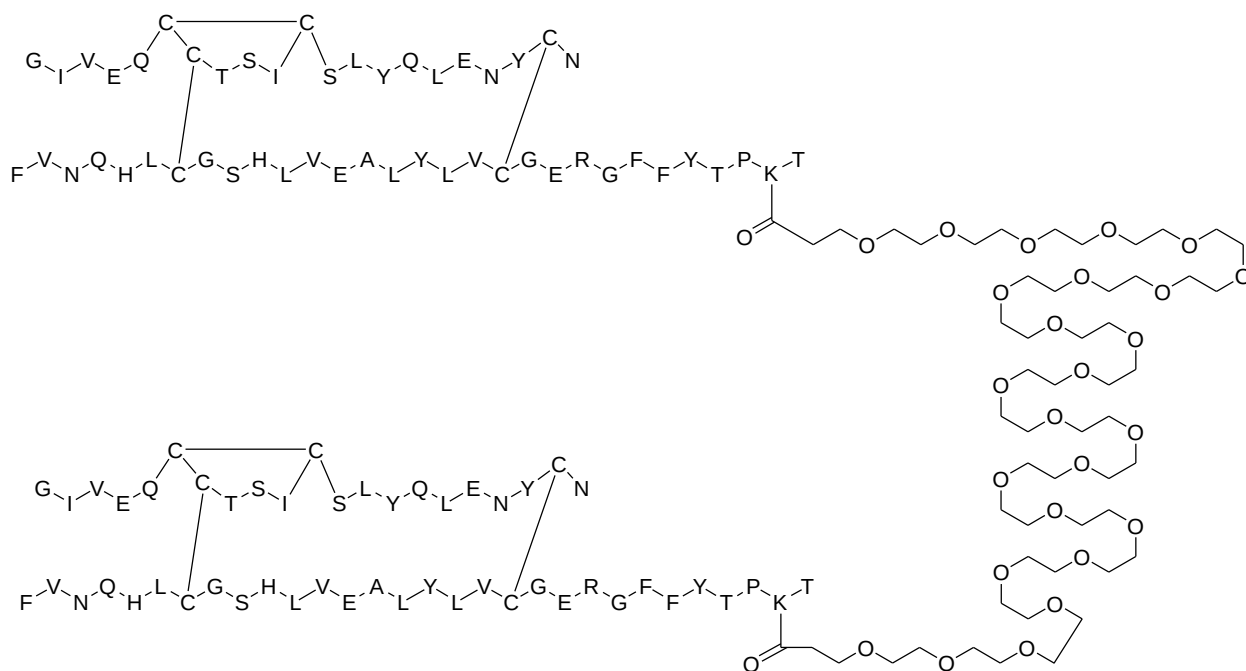
**Dímero78;****Dímero 79;**

**Dímero 80;****Dímero 81;**

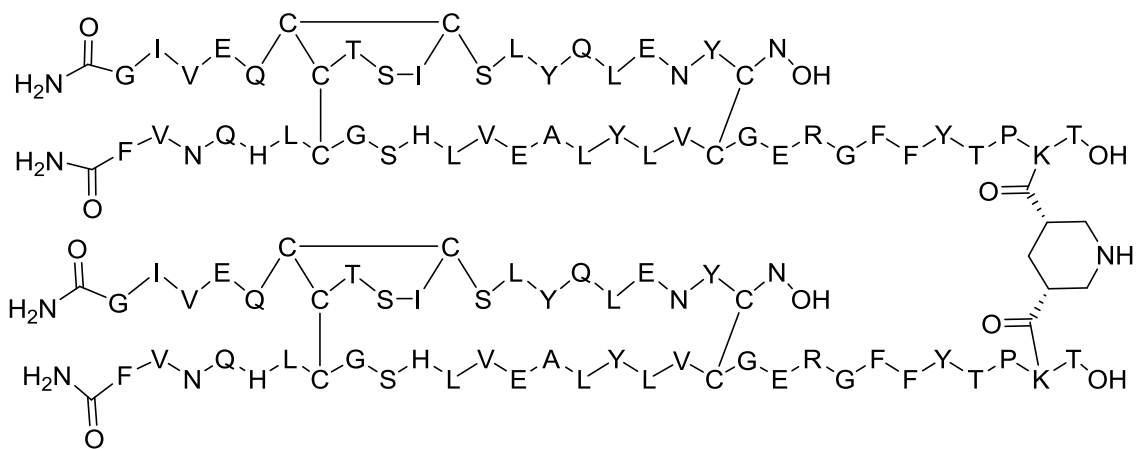
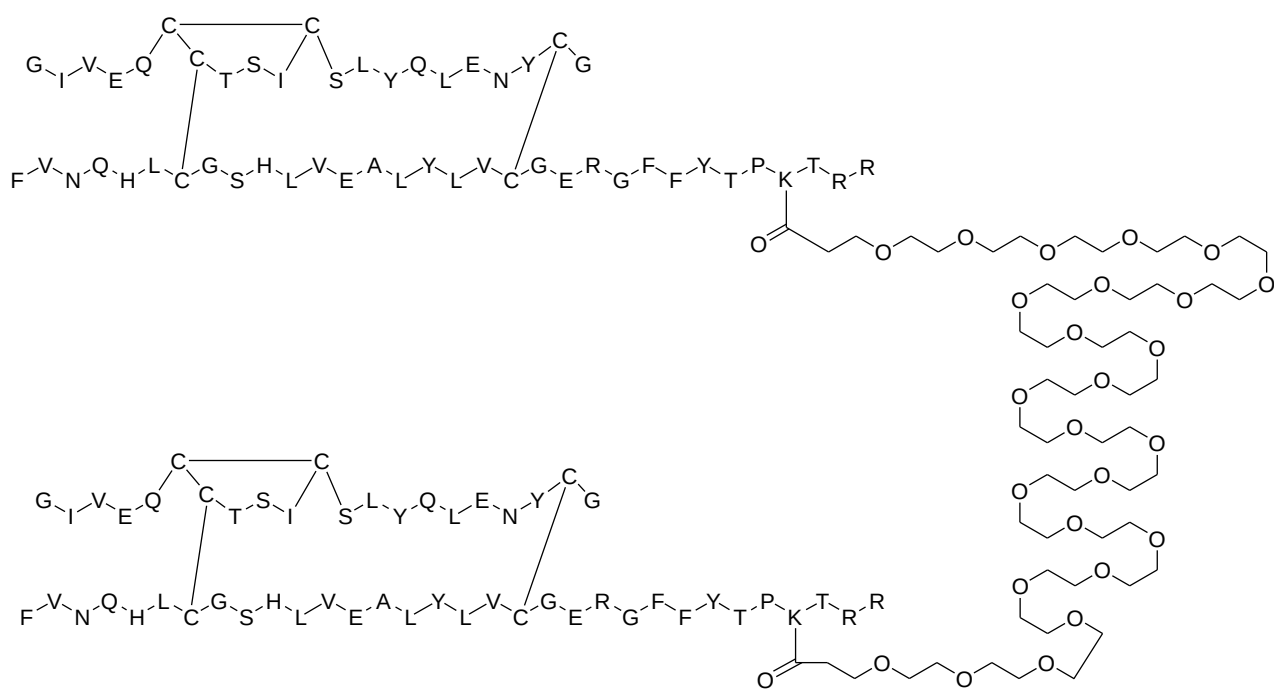
**Dímero 82;****Dímero 83;**

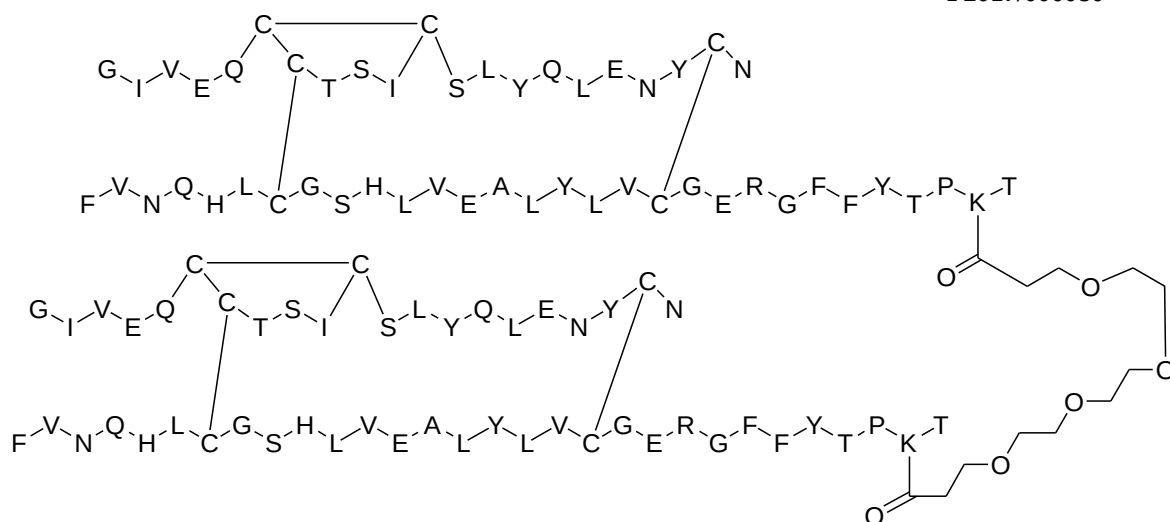
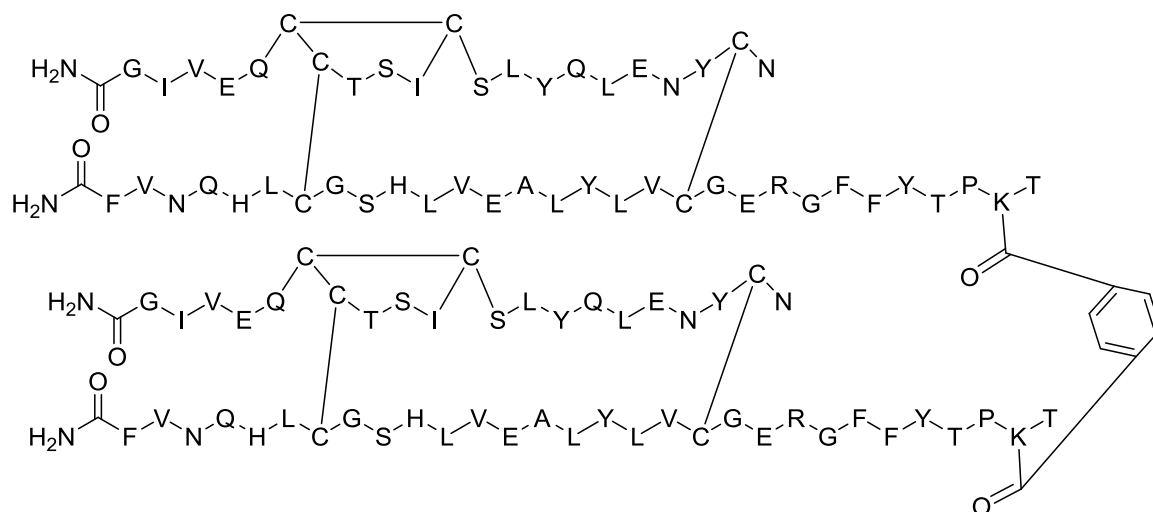


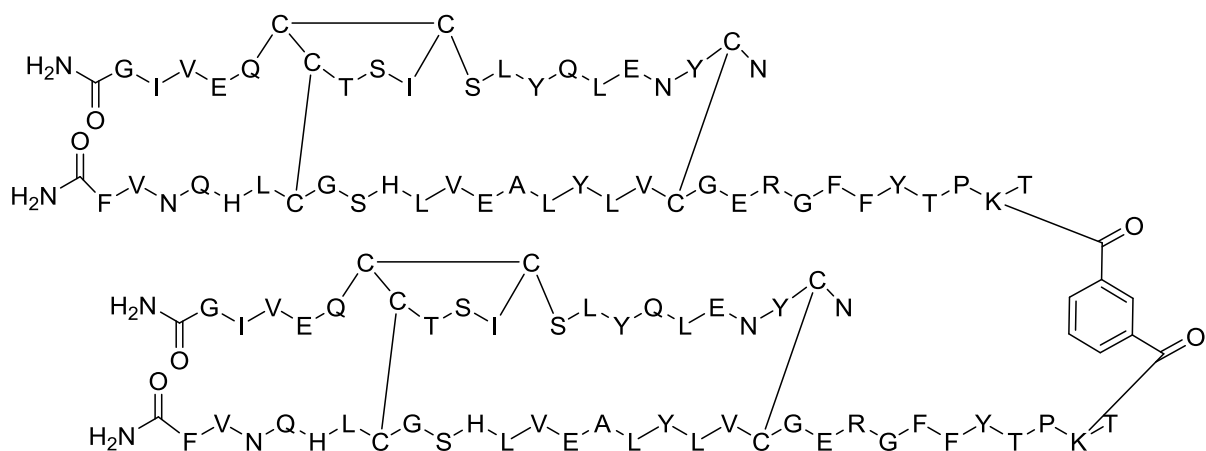
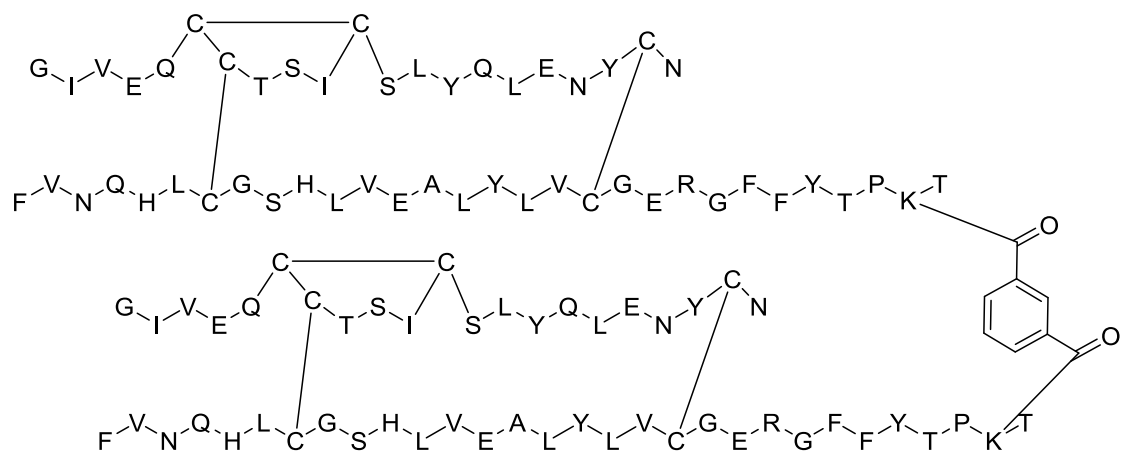
Dímero 84;

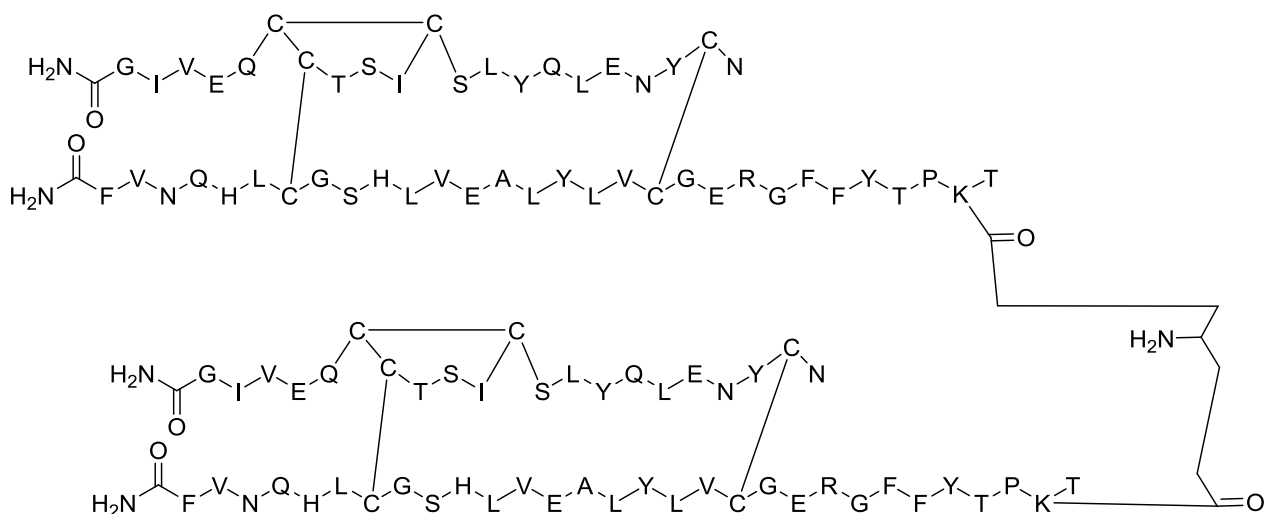


Dímero 85;

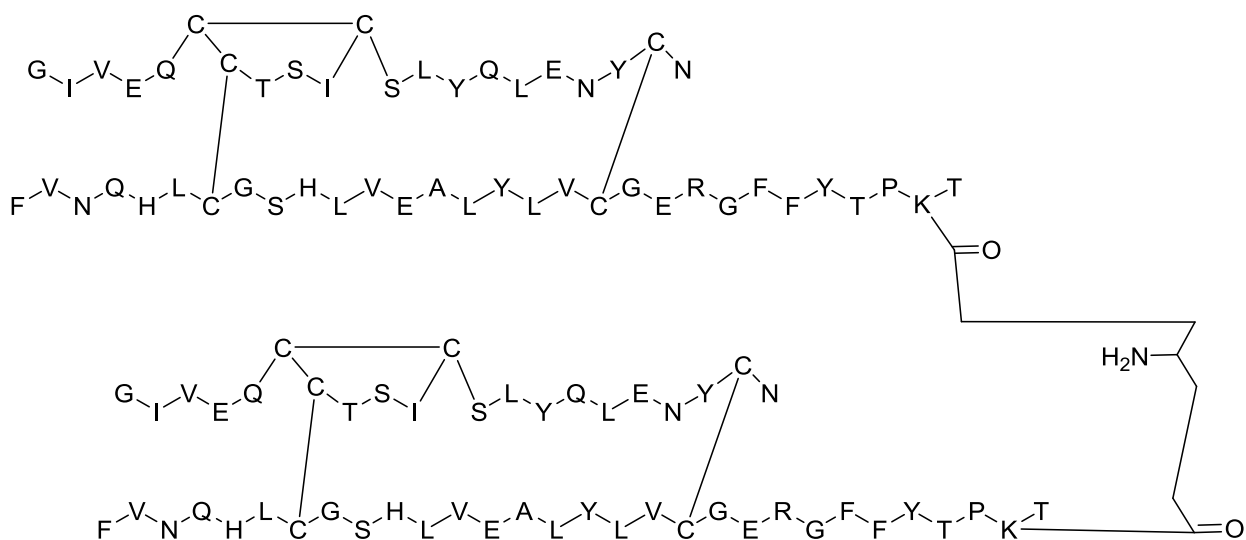
**Dímero 86;****Dímero 87;**

**Dímero 88;****Dímero 89;**

**Dímero 90;****Dímero 91;**



Dímero 93; o



Dímero 94

en el que los enlaces disulfuro entre los residuos Cys₆ y Cys₁₁ del polipéptido de cadena A y los enlaces disulfuro entre la Cys₇ y Cys₂₀ de la cadena A con la Cys₇ y Cys₁₉ del polipéptido de cadena B, respectivamente, están representados por la línea sólida entre los mismos; los restos de unión están unidos covalentemente al aminoácido épsilon del residuo de lisina mostrado; el polipéptido de cadena A para los **Dímeros 1-40, 42-52, 54-86 y 88-94** tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 1; el polipéptido de cadena A para el Dímero 41 tiene la secuencia de aminoácidos mostrada para la SEQ ID NO: 11; el polipéptido de cadena B para los **Dímeros 1-17, 21-27, 36, 37, 39-40 y 42-52, 54-82, 84-86, y 88-94** tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 2; el polipéptido de cadena B para los **Dímeros 18 y 32-35** tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ

ID NO: 6; el polipéptido de cadena B para el **Dímero 19** y **83** tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 9; y el polipéptido de cadena B para los **Dímeros 20, 28-31** y **38** tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en la SEQ ID NO: 10; y el polipéptido de cadena A y el polipéptido de cadena B para los **Dímeros 53** y **87** son SEQ ID NO: 7 y SEQ ID NO: 8, respectivamente.

18. Un dímero de insulina que comprende:

una primera Lys B28 o B29 de una molécula de primer heterodímero de insulina que tiene un primer polipéptido de cadena A y primer polipéptido de cadena B y una segunda Lys B28 o B29 de un segundo heterodímero de insulina que tiene un segundo polipéptido de cadena A y segundo polipéptido de cadena B conjugadas conjuntamente por un enlazador bifuncional seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 1, Enlazador 2, Enlazador 3, Enlazador 10, Enlazador 11, Enlazador 12, Enlazador 13, Enlazador 14, Enlazador 15, Enlazador 16, Enlazador 17, Enlazador 18, Enlazador 19, Enlazador 20, Enlazador 21, Enlazador 22, Enlazador 23, Enlazador 24, Enlazador 25, Enlazador 26, Enlazador 27, Enlazador 28, Enlazador 29, Enlazador 30, Enlazador 31, Enlazador 32, Enlazador 33, Enlazador 34, Enlazador 35, Enlazador 36, Enlazador 37, Enlazador 38, Enlazador 39, Enlazador 40, Enlazador 41, Enlazador 42, Enlazador 43, Enlazador 44, Enlazador 45, Enlazador 46, Enlazador 47, Enlazador 48, Enlazador 49, y Enlazador 50** con la condición de que cuando el enlazador bifuncional sea **Enlazador 10, Enlazador 11, Enlazador 12, Enlazador 13, o Enlazador 14**, al menos uno de los primer o segundo polipéptidos de cadena A o de cadena B esté conjugado en su aminoácido *N*-terminal con un sustituyente o al menos los aminoácidos *N*-terminales de la molécula de primer heterodímero de insulina estén conjugados con un sustituyente o los aminoácidos *N*-terminales de tanto el primer heterodímero de insulina como el segundo heterodímero de insulina estén conjugados con un sustituyente; o

un dímero de insulina que comprende:

una primera Lys B28 o B29 de una molécula de primer heterodímero de insulina que tiene un primer polipéptido de cadena A y primer polipéptido de cadena B está conjugada con un primer enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 5 y Enlazador 7** y una segunda Lys B28 o B29 de un segundo heterodímero de insulina que tiene un segundo

polipéptido de cadena A y segundo polipéptido de cadena B conjugada con un segundo enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 4**, **Enlazador 6**, **Enlazador 8**, y **Enlazador 9** conjugados conjuntamente a través del primer enlazador y el segundo enlazador;

o

un dímero de análogo de insulina, que comprende:

una primera Lys B28 o B29 de una molécula de primer heterodímero de insulina que tiene un primer polipéptido de cadena A y primer polipéptido de cadena B conjugada con un primer enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 5** y **Enlazador 7** y una segunda Lys B28 o B29 de un segundo heterodímero de insulina que tiene un segundo polipéptido de cadena A y segundo polipéptido de cadena B conjugada con un segundo enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 5** y **Enlazador 7**, en el que los primer y segundo enlazadores están conjugados conjuntamente a través de un enlazador en puente que tiene una estructura



en el que R es un enlace covalente, un átomo de carbono, un fenilo, un heteroátomo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en acilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, y heterociclilo. En aspectos particulares R es un grupo acilo C2, C3, C4, C6, C7, C8, C9 o C10 o un PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10, PEG11, PEG12, PEG13, o PEG25; o

un dímero de análogo de insulina, que comprende:

una primera Lys B28 o B29 de una molécula de primer heterodímero de insulina que tiene un primer polipéptido de cadena A y primer polipéptido de cadena B conjugada con un primer enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 4**, **Enlazador 6**, **Enlazador 8**, y **Enlazador 9** y una segunda Lys B28 o B29 de un segundo heterodímero de insulina que tiene un segundo polipéptido de cadena A y segundo polipéptido de cadena B conjugada con un segundo enlazador seleccionado del grupo que consiste en **Enlazador 4**, **Enlazador 6**, **Enlazador 8**, y **Enlazador 9**, en el que los primer y segundo enlazadores están conjugados conjuntamente a través de un enlazador en puente que tiene una estructura



en el que R es un enlace covalente, un átomo de carbono, un fenilo, un heteroátomo, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en acilo, alifático,

heteroalifático, arilo, heteroarilo, y heterociclilo. En aspectos particulares R es un grupo acilo C2, C3, C4, C6, C7, C8, C9 o C10 o un PEG2, PEG3, PEG4, PEG5, PEG6, PEG7, PEG8, PEG9, PEG10, PEG11, PEG12, PEG13, o PEG25.

19. El dímero de insulina de la Reivindicación 18, en el que el sustituyente comprende un éster de *N*-hidroxisuccinimida unido a un grupo que tiene la fórmula general $RC(O)-$, donde R puede ser $R'CH_2$, $R'NH$, $R'O$, y R' puede ser H, cadena alquilo lineal, aminoácido, péptido, poli(etilenglicol) (PEG), sacáridos.

20. El dímero de insulina de la Reivindicación 18, en el que el sustituyente es un grupo carbamoilo, grupo acetilo, glicina, grupo metilo, grupo metoxi, grupo dimetilo, grupo isobutilo, grupo PEG1, grupo AEG, grupo alquilo C6-AEG o grupo PEG2.

21. Una composición que comprende uno o más de los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
