

Bogotá, D.C., 07 de noviembre de 2019

Doctora
MARÍA JOSÉ LAMUS BECERRA
Directora Nuevas Creaciones
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO -SIC-
E. S. D.

REF.: SOLICITANTE: HANMI PHARM CO., LTD.
TÍTULO: “PÉPTIDO QUE SE UNE A UN RECEPTOR DE GLUCAGÓN, UN RECEPTOR DE PÉPTIDO DE TIPO GLUCAGÓN 1 (GLP-1) Y UN RECEPTOR DE POLIPÉPTIDO INSULINOTRÓPICO DEPENDIENTE DE GLUCOSA”
EXPEDIENTE: NC2018/0006982

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO OFICIO No. 8098

HELENA CAMARGO WILLIAMSON, mayor de edad y vecina de Bogotá D.C., identificada como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderada de la sociedad **HANMI PHARM CO., LTD.**, respetuosamente me dirijo a usted con el fin de dar respuesta al examen de fondo dentro del término legal que la ley otorga para ello.

1. DE LA SOLICITUD DE PATENTE

TÍTULO

De acuerdo con lo sugerido por el Examinador el título se modifica como sigue:

“PÉPTIDO QUE SE UNE A UN RECEPTOR DE GLUCAGÓN, UN RECEPTOR DE PÉPTIDO DE TIPO GLUCAGÓN 1 (GLP-1) Y UN RECEPTOR DE POLIPÉPTIDO INSULINOTRÓPICO

DEPENDIENTE DE GLUCOSA"

REIVINDICACIONES (ART. 30 D486, ART. 22 PCT)

En respuesta a las objeciones del Examinador, el Solicitante ha realizado las siguientes modificaciones al capítulo reivindicatorio:

- La reivindicación 1 se ha modificado incorporando la característica técnica de la reivindicación 4.
- Las reivindicaciones originales 2, 3 y 17 se han eliminado,
- Se han añadido las nuevas reivindicaciones 2, 19 y 20,
- El término "*al menos uno de*" en la reivindicación 16 se ha eliminado,
- Las dependencias entre algunas reivindicaciones se han modificado, y
- La "*cisteína*" de Xaa14 en la reivindicación 6 original se ha sustituido por "*tirosina*", con el objetivo de corregir un error tipográfico.
- Se ha agregado una nueva reivindicación preliminar 19 que define que Xaa3 es glutamina, no ácido glutámico
- Se ha añadido la nueva reivindicación 20 para proteger las SEQ ID NOS 11, 12, 13, 53, 54, 7, 80, 83, 84, 90 y 91, dirigidas al polipéptido cuyo Xaa3 es ácido glutámico.

En consecuencia, se entienden por superadas las objeciones realizadas en contra de la claridad de las reivindicaciones hechas por el Examinador.

De lo anterior, se aclara que los cambios propuestos son una limitación del capítulo reivindicatorio, dichas modificaciones se ajustan a los parámetros establecidos en el artículo 34 de la Decisión 486, pues las enmiendas efectuadas no amplían el alcance de la divulgación original.

DESCRIPCIÓN (ART. 28 DECISIÓN 486)

En respuesta a la objeción de la descripción, el Solicitante manifiesta que los ejemplos presentados en la memoria descriptiva tienen como objeto ejemplificar la mejor manera de llevar a cabo la invención, pero en ningún momento este tiene el objetivo de limitar la invención. En consecuencia, se considera que la descripción aportada presenta de manera clara el objeto de la presente de la invención y un Experto estaría en la capacidad de reproducirla a partir de la información allí presentada.

2. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TECNICA

El Examinador considera que las reivindicaciones de la solicitud de patente de invención no cumplen con los requisitos de novedad y nivel inventivo, debido a las siguientes divulgaciones:

<i>Item</i>	<i>Documento</i>	<i>Título</i>	<i>Fecha de Publicación</i>
D1	WO2014096145	<i>"Exendin-4 Derivatives as dual GLP1/GIP or trigonal GLP1/GIP/Glucagon Agonists"</i>	26 de Junio de 2014
D2	WO/2009/030153	<i>"GLP1 compounds"</i>	08 de Agosto de 2013
D3	US/2009/0123933	<i>"Sugar chain added GLP-1 peptide"</i>	30 de Abril de 2009

Después de un análisis de cada una de las características de la presente invención y las propuestas en los documentos D1, D2 y D3, el Examinador concluye que dichos documentos afectan la novedad y nivel inventivo de las reivindicaciones.

2. EXAMEN DE PATENTABILIDAD (ART 14 D486)

Novedad (Art. 16 D486)

En respuesta a la objeción del Examinador en relación con las reivindicaciones 1 a 3, 16 y 28 a 21 a la luz de **D1**, y las reivindicaciones 4 a 10, 13 y 15 a 21 a la luz de **D2** por falta de novedad, el cliente quiere defender la novedad en base a los siguientes puntos (basados en las modificaciones anteriormente comentadas):

En la nueva reivindicación 1 se describe un péptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula general 1. **D1** simplemente revela que el péptido aislado tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor GLP-1 y un receptor GIP. Sin embargo, D1 no menciona nada sobre una secuencia de aminoácidos de Fórmula general 1.

Además, D1 revela que X14 representa un residuo de aminoácidos que tiene una cadena lateral con un grupo -NH₂, en donde el grupo de cadena lateral -NH₂ está funcionalizado por -C (O) -R₅, en donde R₅ puede ser un resto que comprende hasta 50 o hasta 100 átomos de carbono y opcionalmente heteroátomos seleccionados de halógeno, N, O, S y / o P en la página 7. Sin embargo, dado que la leucina, la metionina y la tirosina solo pueden venir del Xaa14 de la presente solicitud, no pueden tener grupos amino.

Por lo tanto, la presente invención y **D1** no podrían tener la misma secuencia de aminoácidos excepto para -C (O) -R₅. Además, no hay motivación o implicación que conduzca a la presente invención cambiando estas diferencias de secuencia en **D1**.

Con respecto a **D2**, el Examinador ha alegado que la fórmula IV de **D2** comprende la secuencia de aminoácidos correspondiente a Xaa1 a R1 de la fórmula general 1, especialmente Xaa37 y Xaa38 corresponden a R1. Sin embargo, Xaa37 a Xaa38 son secuencias de uno o dos aminoácidos, que son diferentes de cuando incluso R1 es C. Como tal, la Fórmula IV no comprende el aminoácido correspondiente a R1. Es decir, la Fórmula IV de **D1** y la Fórmula General 1 de la presente invención son diferentes secuencias de aminoácidos.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 3, 16 y 18 a 21 son nuevas a la luz **D1**, y las reivindicaciones 4 a 10, 13 y 15 a 21 son nuevas a la luz de **D2**.

Nivel Inventivo (Art. 18 D 486)

En lo concerniente al nivel inventivo, el Examinador ha alegado que, dado que la sustitución de aminoácidos se describe en **D3**, incluso si existen algunas diferencias entre la secuencia de aminoácidos de la presente invención y la secuencia de **D2**, no se puede reconocer la inventiva.

En primer lugar, en respuesta a la objeción del examinador, el Solicitante quiere indicar que **D2** no revela ni enseña una secuencia de aminoácidos que tenga el R1 de la presente invención, como se mencionó anteriormente.

Además, aunque **D3** revela sustituciones en la secuencia de aminoácidos de un péptido, no se puede predecir fácilmente cuál de los diversos aminoácidos (es decir, docenas de aminoácidos no naturales y los 20 aminoácidos naturales), debe ser sustituido para tener actividades para un receptor de glucagón, un receptor GLP-1 y un receptor GIP, además de la selección de sitios de aminoácidos. Por lo tanto, la secuencia de aminoácidos de Fórmula general 1 no se puede predecir fácilmente a partir de secuencias de aminoácidos conocidas.

Además, **D2** simplemente indica que varios compuestos GLP-1 que tienen diferentes secuencias de aminoácidos muestran actividad GLP-1 (Ejemplos 4 a 8 de **D2**), y no revela actividades de glucagón y GIP de esos compuestos. Sin embargo, como se muestra en el Ejemplo 2 de la presente solicitud, los péptidos de la presente invención tienen la función de agonistas triples que pueden activar todos los receptores GLP-1, receptores GIP y receptores de glucagón, confirmando que los péptidos pueden usarse como material terapéutico para tratar pacientes con síndrome metabólico, incluida diabetes y obesidad. Es decir, el péptido aislado de la presente invención tiene un efecto notable que no puede predecirse a partir de **D2** y **D3**, ya que las referencias citadas no incluyen enseñanzas relevantes para la función de los agonistas triples.

Por consiguiente, los expertos en la materia no podrían llegar fácilmente al péptido aislado con función de agonistas triples, donde el péptido comprende una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula general 1.

Por último, se aclara que la nueva reivindicación preliminar 19 que define que Xaa, se ha modificado y ahora la define como glutamina y no ácido glutámico, para enfatizar la diferencia constitucional con D2. Además, se ha añadido la nueva reivindicación 20 para proteger las SEQ ID NOS 11, 12, 13, 53, 54, 7, 80, 83, 84, 90 y 91, dirigidas al polipéptido cuyo Xaa3 es ácido glutámico.

En consecuencia, el pliego de reivindicaciones es inventivo y con base en las modificaciones realizadas y analizados los documentos mencionados por el Examinador como relevantes, se ha demostrado que existen diferencias fundamentales y que no existe ningún documento en el estado de la técnica que determine las características de la Presente Invención, así como tampoco es evidente para un experto en la materia deducir las mismas a partir de una combinación de estos documentos, por lo que es posible afirmar que esta cumple las condiciones de novedad y de actividad inventiva según los Artículo 16 y 18 de la Decisión 486 y se concluye por tanto que es patentable

3. Después de haber dado respuesta a las objeciones del Examinador, solicito de manera respetuosa se otorgue el privilegio de patente de invención dado que esta cumple con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

Del Señor Director,

Posse Herrera Ruiz



HELENA CAMARGO WILLIAMSON

C.C 35.455.268 de Bogotá

T.P. 76.985

Anexo: Formulario de modificación de solicitud en trámite

Capítulo reivindicatorio modificado en control de cambio y en limpio.

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES A SOLICITUDES EN TRÁMITE

1. TIPO DE SOLICITUD

☒ **MODIFICACIÓN**

☐ **CORRECCIÓN**

1.1 IDENTIFICACIÓN DEL TRÁMITE

- ☒ Patente de invención/PCT
☐ Patente Modelo de Utilidad/PCT
☐ Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado Circuitos Integrados

2. DATOS DEL SOLICITANTE

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

HANMI PHARM CO., LTD.

NOMBRE O DENOMINACIÓN/NOMBRE O RAZÓN SOCIAL COMPLETA

DIRECCIÓN Paltanmyeon Hwaseong-si Gyeonggi-do

No. TELÉFONO

CIUDAD

CORREO ELECTRÓNICO

DEPARTAMENTO/ESTADO

NACIONALIDAD O

PAÍS DE RESIDENCIA Corea del Sur

LUGAR DE CONSTITUCIÓN

3. DATOS DEL APODERADO

APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
CAMARGO WILLIAMSON		HELENA	c.c. 35.455.268 de Bogotá	T.P. 76985
DIRECCIÓN	Carrera 7 No. 71-52 Torre A, Piso 5		No. TELÉFONO	3257300
CIUDAD	Bogotá D.C.		CORREO ELECTRÓNICO	notipi@phrlegal.com
PAÍS	Colombia		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

4. MODIFICACIÓN Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 608)

EXPEDIENTE No. **NC2018/0006982**

- ☐ Capítulo Descriptivo
- ☒ Capítulo Reivindicatorio
- ☐ Resumen
- ☐ Modificación Título

5. MODIFICACIÓN Y/O CORRECCIÓN SOLICITADA

(Código actuación SIC - 587)

- ☐ Cesión/Cambio Solicitante ☐ Cambio de Nombre ☐ Cambio de Domicilio
- ☐ Cambio de Dirección ☐ Nombre Inventor ☐ Momento Publicación
- ☐ Otra: Especifique: _____

6. ANEXOS:

- ☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la modificación.
- ☐ Poder, si fuere el caso.
- ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Documento que contiene las modificaciones y/o correcciones

7. FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)



HELENA CAMARGO WILLIAMSON
APODERADO
C.C. 35.455.268 T.P. 76985

REIVINDICACIONES

1. Un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), el cual.

2. ~~El péptido aislado de la reivindicación 1, en el que el péptido es un análogo de glucagón natural con una variación, seleccionado del grupo que consiste en la sustitución, la adición, la supresión, la modificación y una combinación de los mismos, en por lo menos un aminoácido de la secuencia de glucagón natural.~~

3. ~~El péptido aislado de la reivindicación 2, en el que la secuencia de aminoácidos con la adición se obtiene de una secuencia de aminoácidos de GLP-1 natural, secuencia de aminoácidos de GIP natural o secuencia de aminoácidos de exendina-4 natural.~~

4. ~~El péptido aislado de la reivindicación 1, en el que el péptido comprende una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 1 a continuación:~~

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Fórmula General 1, SEQ ID NO: 103)

en el que, en la Fórmula General 1,

25 Xaa1 es histidina (His, H), 4-imidazoacetilo (CA) o tirosina (Tyr, Y);

Xaa2 es glicina (Gly, G), ácido α -metil-glutámico o ácido aminoisobutírico (Aib);

Xaa3 es ácido glutámico (Glu, E) o glutamina (Gln, Q);

Xaa7 es treonina (Thr, T) o isoleucina (Ile, I);

5 Xaa10 es leucina (Leu, L), tirosina (Tyr, Y), lisina (Lys, K), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

Xaa12 es lisina (Lys, K), serina (Ser, S) o isoleucina (Ile, I);

Xaa13 es glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína (Cys, C);

10 Xaa14 es leucina (Leu, L), metionina (Met, M) o tirosina (Tyr, Y);

Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);

Xaa16 es glicina (Gly, G), ácido glutámico (Glu, E) o serina (Ser, S);

15 Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C) o lisina (Lys, K);

Xaa18 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R) o histidina (His, H);

Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

20 Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q) o arginina (Arg, R);

Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L), cisteína (Cys, C) o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V);

25 Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D) o ácido glutámico (Glu, E);

Xaa27 es valina (Val, V), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K) o metionina (Met, M);

Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina (Asn, N) o ácido aspártico (Asp, D);

5 Xaa29 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), glutamina (Gln, Q), treonina (Thr, T), ácido glutámico (Glu, E) o histidina (His, H);

Xaa30 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), lisina (Lys, K) o histidina (His, H) o está ausente; y

R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107) o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está ausente;

en la que:

m es -Cys-, -Pro- o -Gly-Pro-; y

n es -Cys-, -Gly-, -Ser- o -His-Gly-, o está ausente.

15

2. El péptido aislado de la reivindicación 1, en el que R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107), o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108); donde:

m es -Cys-, -Pro-, o -Gly-Pro-; y

20

n es -Cys-, -Gly-, -Ser-, o -His-Gly-, o está ausente.

35. El péptido aislado de la reivindicación 41, en el que Xaa14 es leucina o metionina; y Xaa15 es cisteína, ácido aspártico o leucina.

25

64. El péptido aislado de la reivindicación 41,

en el que, en la Fórmula General 1,

Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa7 es treonina,

Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;

5 Xaa12 es lisina o isoleucina;

Xaa13 es tirosina, alanina, glutamina o cisteína;

Xaa14 es leucina, ~~cisteína~~ tirosina o metionina;

Xaa15 es cisteína, leucina, ácido glutámico o ácido aspártico;

10 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína, ácido glutámico o lisina;

Xaa18 es alanina, glutamina, arginina o histidina;

Xaa19 es alanina, glutamina, valina o cisteína;

Xaa20 es lisina, arginina o glutamina;

Xaa21 es ácido glutámico, glutamina, leucina, cisteína o ácido aspártico;

15 Xaa23 es isoleucina o valina;

Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina, ácido glutámico o ácido aspártico; y

Xaa27 es leucina o lisina.

20 ~~75~~. El péptido aislado de la reivindicación ~~41~~, en el que el péptido comprende una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 2 a continuación:

25 Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40

(Fórmula General 2, SEQ ID NO: 104)

en el que, en la Fórmula General 2,

Xaa1 es 4-imidazoacetilo, histidina o tirosina;

Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;

5 Xaa10 es tirosina o cisteína;

Xaa13 es alanina, glutamina, tirosina o cisteína;

Xaa14 es leucina, metionina o tirosina;

Xaa15 es ácido aspártico, ácido glutámico o leucina;

Xaa16 es glicina, ácido glutámico o serina;

10 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, ácido glutámico, cisteína o lisina;

Xaa18 es alanina, glutamina, arginina o histidina;

Xaa19 es alanina, glutamina, cisteína o valina;

Xaa20 es lisina, glutamina o arginina;

15 Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, leucina o ácido aspártico;

Xaa23 es isoleucina o valina;

Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina o ácido glutámico;

Xaa28 es lisina, cisteína, asparagina o ácido aspártico;

Xaa29 es glicina, glutamina, cisteína o histidina;

20 Xaa30 es cisteína, glicina, lisina o histidina;

Xaa31 es prolina o cisteína; y

Xaa40 es cisteína o está ausente.

86. El péptido aislado de la reivindicación 41,
25 en el que, en la Fórmula General 1,

- Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;
 Xaa7 es treonina;
 Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;
 Xaa12 es lisina o isoleucina;
 5 Xaa13 es tirosina, alanina o cisteína;
 Xaa14 es leucina o metionina;
 Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;
 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína o lisina;
 Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
 10 Xaa19 es alanina, glutamina o cisteína;
 Xaa20 es lisina o glutamina;
 Xaa21 es ácido glutámico, cisteína o ácido aspártico;
 Xaa23 es valina;
 Xaa24 es alanina, glutamina, cisteína, asparagina o ácido aspártico; y
 15 Xaa27 es leucina o lisina.
97. El péptido aislado de la reivindicación 75,
 en el que, en la Fórmula General 2,
 Xaa13 es alanina, tirosina o cisteína;
 20 Xaa15 es ácido aspártico o ácido glutámico;
 Xaa17 es glutamina, arginina, cisteína o lisina;
 Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
 Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina o ácido aspártico;
 Xaa23 es isoleucina o valina;
 25 Xaa24 es cisteína, glutamina o asparagina;

Xaa28 es cisteína, asparagina o ácido aspártico;

Xaa29 es glutamina, cisteína o histidina; y

Xaa30 es cisteína, lisina o histidina.

- 5 | ~~408~~. El péptido aislado de la reivindicación ~~41~~,
 en el que, en la Fórmula General 1,
 Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
 Xaa7 es treonina;
 Xaa10 es tirosina o cisteína;
 10 | Xaa12 es lisina o isoleucina;
 Xaa13 es tirosina, alanina o cisteína;
 Xaa14 es leucina o metionina;
 Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;
 Xaa16 es ácido glutámico;
 15 | Xaa17 es arginina, isoleucina, cisteína o lisina;
 Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
 Xaa19 es alanina, glutamina o cisteína;
 Xaa20 es lisina o glutamina;
 Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;
 20 | Xaa23 es valina;
 Xaa24 es glutamina, asparagina o ácido aspártico;
 Xaa27 es leucina; y
 Xaa28 es cisteína, alanina, asparagina o ácido aspártico.
- 25 | ~~449~~. El péptido aislado de la reivindicación ~~41~~,

en el que, en la Fórmula General 1,

Xaa1 es histidina o 4-imidazoacetilo;

Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa3 es glutamina;

5 Xaa7 es treonina;

Xaa10 es tirosina;

Xaa12 es isoleucina;

Xaa13 es alanina o cisteína;

Xaa14 es metionina;

10 Xaa15 es ácido aspártico;

Xaa16 es ácido glutámico;

Xaa17 es isoleucina o lisina;

Xaa18 es alanina o histidina;

Xaa19 es glutamina o cisteína;

15 Xaa20 es lisina;

Xaa21 es ácido aspártico;

Xaa23 es valina;

Xaa24 es asparagina;

Xaa27 es leucina;

20 Xaa28 es alanina o asparagina;

Xaa29 es glutamina o treonina; y

Xaa30 es cisteína o lisina, o está ausente.

25 | 4210. El péptido aislado de acuerdo con la reivindicación 41, en el que el péptido comprende una secuencia de aminoácidos representada por la

Fórmula General 3 a continuación:

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-
Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-
Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Fórmula

5 General 3, SEQ ID NO: 105),

en el que, en la Fórmula General 3,

Xaa1 es histidina o tirosina;

Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa13 es alanina, tirosina o cisteína;

10 Xaa17 es arginina, cisteína o lisina;

Xaa18 es alanina o arginina;

Xaa19 es alanina o cisteína;

Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;

Xaa24 es glutamina o asparagina;

15 Xaa28 es cisteína o ácido aspártico;

Xaa29 es cisteína, histidina o glutamina;

Xaa30 es cisteína o histidina;

Xaa31 es prolina o cisteína; y

Xaa40 es cisteína o está ausente.

20

4311. El péptido aislado de la reivindicación 41, en el que R1 es cisteína,
GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109),
GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO: 111),
PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 112), PSSGAPPPSG (SEQ ID NO: 113),
25 PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO: 114), PSSGAPPPSS (SEQ ID NO: 115),

PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 116) o PSSGQPPPSC (SEQ ID NO: 117), o está ausente.

5 | ~~1412~~. El péptido aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones ~~4-1~~ a ~~1311~~, en el que, en las Fórmulas Generales 1 a 3, el 16º aminoácido y el 20º aminoácido desde el extremo N-terminal juntos forman un anillo.

| ~~1513~~. El péptido aislado de la reivindicación 1, en el que el péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 102.

10

| ~~1614~~. El péptido aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el péptido tiene ~~por lo menos una de~~ las siguientes actividades de i) a iii):

- 15 | i) la activación de un receptor de GLP-1;
ii) la activación de un receptor de glucagón; y
iii) la activación de un receptor de GIP.

20 | ~~17. — El péptido aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el péptido tiene una mayor semivida *in vivo* en comparación con la de una cualquiera de GLP-1 natural, glucagón natural y GIP natural.~~

| ~~1815~~. El péptido aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a ~~1311~~, en el que el extremo C-terminal del péptido está amidado.

25 | ~~1916~~. Un polinucleótido que codifica el péptido de acuerdo con una cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 1311.

5 | 2017. Una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico que comprende un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1311.

10 | 2118. La composición farmacéutica de la reivindicación 2017, en la que el síndrome metabólico comprende la tolerancia a la glucosa alterada, la hipercolesterolemia, la dislipidemia, la obesidad, la diabetes, la hipertensión, la arterioesclerosis debida a la dislipidemia, la aterosclerosis, la arterioesclerosis o la enfermedad cardíaca coronaria.

19. El péptido aislado de la reivindicación 1, donde Xaa3 es glutamina (Gln, Q).

15 | 20. Un péptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 11, 12, 13, 53, 54, 79, 80, 83, 84, 90 y 91.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido aislado que tiene actividades para un receptor de glucagón, un receptor de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) y un receptor de polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), el cual comprende una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 1 a continuación:

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Gly-Thr-Phe-Xaa7-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Xaa12-Xaa13-Xaa14-Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-Xaa27-Xaa28-Xaa29-Xaa30-R1 (Fórmula General 1, SEQ ID NO: 103)
- 10 en el que, en la Fórmula General 1,

Xaa1 es histidina (His, H), 4-imidazoacetilo (CA) o tirosina (Tyr, Y);

Xaa2 es glicina (Gly, G), ácido α -metil-glutámico o ácido aminoisobutírico (Aib);

Xaa3 es ácido glutámico (Glu, E) o glutamina (Gln, Q);
- 15

Xaa7 es treonina (Thr, T) o isoleucina (Ile, I);

Xaa10 es leucina (Leu, L), tirosina (Tyr, Y), lisina (Lys, K), cisteína (Cys, C) o valina (Val, V);

Xaa12 es lisina (Lys, K), serina (Ser, S) o isoleucina (Ile, I);

Xaa13 es glutamina (Gln, Q), tirosina (Tyr, Y), alanina (Ala, A) o cisteína
- 20 (Cys, C);

Xaa14 es leucina (Leu, L), metionina (Met, M) o tirosina (Tyr, Y);

Xaa15 es cisteína (Cys, C), ácido aspártico (Asp, D), ácido glutámico (Glu, E) o leucina (Leu, L);

Xaa16 es glicina (Gly, G), ácido glutámico (Glu, E) o serina (Ser, S);
- 25

Xaa17 es glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R), isoleucina (Ile, I), ácido

glutámico (Glu, E), cisteína (Cys, C) o lisina (Lys, K);

Xaa18 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), arginina (Arg, R) o histidina (His, H);

Xaa19 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C) o valina
5 (Val, V);

Xaa20 es lisina (Lys, K), glutamina (Gln, Q) o arginina (Arg, R);

Xaa21 es ácido glutámico (Glu, E), glutamina (Gln, Q), leucina (Leu, L), cisteína (Cys, C) o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa23 es isoleucina (Ile, I) o valina (Val, V);

10 Xaa24 es alanina (Ala, A), glutamina (Gln, Q), cisteína (Cys, C), asparagina (Asn, N), ácido aspártico (Asp, D) o ácido glutámico (Glu, E);

Xaa27 es valina (Val, V), leucina (Leu, L), lisina (Lys, K) o metionina (Met, M);

Xaa28 es cisteína (Cys, C), lisina (Lys, K), alanina (Ala, A), asparagina
15 (Asn, N) o ácido aspártico (Asp, D);

Xaa29 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), glutamina (Gln, Q), treonina (Thr, T), ácido glutámico (Glu, E) o histidina (His, H);

Xaa30 es cisteína (Cys, C), glicina (Gly, G), lisina (Lys, K) o histidina (His, H) o está ausente; y

20 R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107) o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108), o está ausente;

en la que:

m es -Cys-, -Pro- o -Gly-Pro-; y

25 n es -Cys-, -Gly-, -Ser- o -His-Gly, o está ausente.

2. El péptido aislado de la reivindicación 1, en el que R1 es cisteína (Cys, C), GKKNDWKHNIT (SEQ ID NO: 106), m-SSGAPPPS-n (SEQ ID NO: 107), o m-SSGQPPPS-n (SEQ ID NO: 108); donde:

5 m es -Cys-, -Pro-, o -Gly-Pro-; y
 n es -Cys-, -Gly-, -Ser-, o -His-Gly-, o está ausente.

3 El péptido aislado de la reivindicación 1, en el que Xaa14 es leucina o metionina; y Xaa15 es cisteína, ácido aspártico o leucina.

10

4. El péptido aislado de la reivindicación 1,
 en el que, en la Fórmula General 1,
 Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;
 Xaa7 es treonina,

15 Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;

 Xaa12 es lisina o isoleucina;

 Xaa13 es tirosina, alanina, glutamina o cisteína;

 Xaa14 es leucina, tirosina o metionina;

 Xaa15 es cisteína, leucina, ácido glutámico o ácido aspártico;

20 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína, ácido glutámico o
 lisina;

 Xaa18 es alanina, glutamina, arginina o histidina;

 Xaa19 es alanina, glutamina, valina o cisteína;

 Xaa20 es lisina, arginina o glutamina;

25 Xaa21 es ácido glutámico, glutamina, leucina, cisteína o ácido aspártico;

Xaa23 es isoleucina o valina;

Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina, ácido glutámico o ácido aspártico; y

Xaa27 es leucina o lisina.

5

5. El péptido aislado de la reivindicación 1, en el que el péptido comprende una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 2 a continuación:

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Xaa10-Ser-Lys-Xaa13-Xaa14-
 10 Xaa15-Xaa16-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Xaa20-Xaa21-Phe-Xaa23-Xaa24-Trp-Leu-
 Leu-Xaa28-Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40
 (Fórmula General 2, SEQ ID NO: 104)

en el que, en la Fórmula General 2,

Xaa1 es 4-imidazoacetilo, histidina o tirosina;

15 Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;

Xaa10 es tirosina o cisteína;

Xaa13 es alanina, glutamina, tirosina o cisteína;

Xaa14 es leucina, metionina o tirosina;

Xaa15 es ácido aspártico, ácido glutámico o leucina;

20 Xaa16 es glicina, ácido glutámico o serina;

Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, ácido glutámico, cisteína o lisina;

Xaa18 es alanina, glutamina, arginina o histidina;

Xaa19 es alanina, glutamina, cisteína o valina;

25 Xaa20 es lisina, glutamina o arginina;

- Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina, leucina o ácido aspártico;
 Xaa23 es isoleucina o valina;
 Xaa24 es cisteína, alanina, glutamina, asparagina o ácido glutámico;
 Xaa28 es lisina, cisteína, asparagina o ácido aspártico;
- 5 Xaa29 es glicina, glutamina, cisteína o histidina;
 Xaa30 es cisteína, glicina, lisina o histidina;
 Xaa31 es prolina o cisteína; y
 Xaa40 es cisteína o está ausente.
- 10 6. El péptido aislado de la reivindicación 1,
 en el que, en la Fórmula General 1,
 Xaa2 es glicina, ácido α -metil-glutámico o Aib;
 Xaa7 es treonina;
 Xaa10 es tirosina, cisteína o valina;
- 15 Xaa12 es lisina o isoleucina;
 Xaa13 es tirosina, alanina o cisteína;
 Xaa14 es leucina o metionina;
 Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;
 Xaa17 es glutamina, arginina, isoleucina, cisteína o lisina;
- 20 Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
 Xaa19 es alanina, glutamina o cisteína;
 Xaa20 es lisina o glutamina;
 Xaa21 es ácido glutámico, cisteína o ácido aspártico;
 Xaa23 es valina;
- 25 Xaa24 es alanina, glutamina, cisteína, asparagina o ácido aspártico; y

Xaa27 es leucina o lisina.

7. El péptido aislado de la reivindicación 5,
en el que, en la Fórmula General 2,
5 Xaa13 es alanina, tirosina o cisteína;
Xaa15 es ácido aspártico o ácido glutámico;
Xaa17 es glutamina, arginina, cisteína o lisina;
Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
Xaa21 es cisteína, ácido glutámico, glutamina o ácido aspártico;
10 Xaa23 es isoleucina o valina;
Xaa24 es cisteína, glutamina o asparagina;
Xaa28 es cisteína, asparagina o ácido aspártico;
Xaa29 es glutamina, cisteína o histidina; y
Xaa30 es cisteína, lisina o histidina.
- 15
8. El péptido aislado de la reivindicación 1,
en el que, en la Fórmula General 1,
Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
Xaa7 es treonina;
20 Xaa10 es tirosina o cisteína;
Xaa12 es lisina o isoleucina;
Xaa13 es tirosina, alanina o cisteína;
Xaa14 es leucina o metionina;
Xaa15 es cisteína o ácido aspártico;
25 Xaa16 es ácido glutámico;

- Xaa17 es arginina, isoleucina, cisteína o lisina;
Xaa18 es alanina, arginina o histidina;
Xaa19 es alanina, glutamina o cisteína;
Xaa20 es lisina o glutamina;
5 Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;
Xaa23 es valina;
Xaa24 es glutamina, asparagina o ácido aspártico;
Xaa27 es leucina; y
Xaa28 es cisteína, alanina, asparagina o ácido aspártico.
- 10
9. El péptido aislado de la reivindicación 1,
en el que, en la Fórmula General 1,
Xaa1 es histidina o 4-imidazoacetilo;
Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;
15 Xaa3 es glutamina;
Xaa7 es treonina;
Xaa10 es tirosina;
Xaa12 es isoleucina;
Xaa13 es alanina o cisteína;
20 Xaa14 es metionina;
Xaa15 es ácido aspártico;
Xaa16 es ácido glutámico;
Xaa17 es isoleucina o lisina;
Xaa18 es alanina o histidina;
25 Xaa19 es glutamina o cisteína;

Xaa20 es lisina;

Xaa21 es ácido aspártico;

Xaa23 es valina;

Xaa24 es asparagina;

5 Xaa27 es leucina;

Xaa28 es alanina o asparagina;

Xaa29 es glutamina o treonina; y

Xaa30 es cisteína o lisina, o está ausente.

- 10 10. El péptido aislado de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el péptido comprende una secuencia de aminoácidos representada por la Fórmula General 3 a continuación:

Xaa1-Xaa2-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Xaa13-Leu-Asp-Glu-Xaa17-Xaa18-Xaa19-Lys-Xaa21-Phe-Val-Xaa24-Trp-Leu-Leu-Xaa28-

- 15 Xaa29-Xaa30-Xaa31-Ser-Ser-Gly-Gln-Pro-Pro-Pro-Ser-Xaa40 (Fórmula General 3, SEQ ID NO: 105),

en el que, en la Fórmula General 3,

Xaa1 es histidina o tirosina;

Xaa2 es ácido α -metil-glutámico o Aib;

20 Xaa13 es alanina, tirosina o cisteína;

Xaa17 es arginina, cisteína o lisina;

Xaa18 es alanina o arginina;

Xaa19 es alanina o cisteína;

Xaa21 es ácido glutámico o ácido aspártico;

25 Xaa24 es glutamina o asparagina;

Xaa28 es cisteína o ácido aspártico;

Xaa29 es cisteína, histidina o glutamina;

Xaa30 es cisteína o histidina;

Xaa31 es prolina o cisteína; y

5 Xaa40 es cisteína o está ausente.

11. El péptido aislado de la reivindicación 1, en el que R1 es cisteína, GKKNWVKHNIT (SEQ ID NO: 106), CSSGQPPPS (SEQ ID NO: 109), GPSSGAPPPS (SEQ ID NO: 110), GPSSGAPPPSC (SEQ ID NO: 111),
10 PSSGAPPPS (SEQ ID NO: 112), PSSGAPPPSG (SEQ ID NO: 113), PSSGAPPPSHG (SEQ ID NO: 114), PSSGAPPPSS (SEQ ID NO: 115), PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 116) o PSSGQPPPS (SEQ ID NO: 117), o está ausente.

15 12. El péptido aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que, en las Fórmulas Generales 1 a 3, el 16º aminoácido y el 20º aminoácido desde el extremo N-terminal juntos forman un anillo.

20 13. El péptido aislado de la reivindicación 1, en el que el péptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1 a 102.

14. El péptido aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el péptido tiene las siguientes actividades de i) a iii):

25 i) la activación de un receptor de GLP-1;

- ii) la activación de un receptor de glucagón; y
- iii) la activación de un receptor de GIP.

5 15. El péptido aislado de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el extremo C-terminal del péptido está amidado.

16. Un polinucleótido que codifica el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

10

17. Una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento del síndrome metabólico que comprende un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

15 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 17, en la que el síndrome metabólico comprende la tolerancia a la glucosa alterada, la hipercolesterolemia, la dislipidemia, la obesidad, la diabetes, la hipertensión, la arterioesclerosis debida a la dislipidemia, la aterosclerosis, la arterioesclerosis o la enfermedad cardíaca coronaria.

20

19. El péptido aislado de la reivindicación 1, donde Xaa3 es glutamina (Gln, Q).

20. Un péptido aislado que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 11, 12, 13, 53, 54, 79, 80,

25 83, 84, 90 y 91.